

Ana Sofia Soares Barros

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Medicamentos Biossimilares: Enquadramento Regulamentar e Perspectivas Futuras” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. José Costa, da Dra. Judite Neves e do Professor Doutor Francisco José de Baptista Veiga e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



• U

C •

FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Sofia Soares Barros

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Medicamentos Biossimilares: Enquadramento Regulamentar e Perspectivas Futuras” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. José Costa, da Dra. Judite Neves e do Professor Doutor Francisco José de Baptista Veiga e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



• U

C •

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração de Honra

Eu, Ana Sofia Soares Barros, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011162657, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Medicamentos Biossimilares: Enquadramento Regulamentar e Perspectivas Futuras” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia destes Relatórios de Estágios e Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de setembro de 2017.

Ana Sofia Soares Barros

(Ana Sofia Soares Barros)

Agradecimentos

Ao meu prezado orientador da Monografia, Professor Doutor Francisco Veiga por me acompanhar durante este processo e por se manifestar sempre disponível.

À equipa da Farmácia Vilalva, por me terem aceite com um aviso prévio muito curto e por me terem proporcionado um estágio de excelência, pela formação contínua e diversificada, por alargarem e ampliarem todas as situações para que a minha aprendizagem fosse o mais completa possível, pela simpatia e generosidade com que me acolheram.

À equipa da Direcção de Produtos de Saúde, por me proporcionarem um estágio de primazia, pela exímia formação transmitida, pela disponibilidade demonstrada, pela simpatia e pela confiança que depositaram em mim.

Ao Bruno, a minha pessoa-luz, que me permitiu sonhar, confiar e acreditar num futuro próspero.

Aos meus avós, a minha força maior, que me ensinaram a ver com o coração.

Aos meus pais, por me permitirem alcançar um sonho, pelos esforços face às vicissitudes da vida, pelo sentimento desmedido.

Aos meus irmãos pelo amor profundo e enraizado.

À Maria e à Sara, por me mostrarem o verdadeiro sentido da amizade.

A Coimbra, por me ter feito crescer, e por me dar pessoas inigualáveis, que levo para a vida.

A todos os Docentes e não Docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelo conhecimento, aprendizagem e valores profissionais transmitidos.

Índice

Parte A - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	6
Lista de Abreviaturas	7
1. Nota Introdutória e Enquadramento da Farmácia Vilalva	8
2. Análise SWOT	9
2.1. <i>Strenghts</i> (Pontos Fortes).....	10
2.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	13
2.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	14
2.4. <i>Threats</i> (Ameças)	15
3. Considerações Finais	17
4. Referências Bibliográficas.....	18
5. Anexo.....	19
Parte B - Relatório de Estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - Infarmed, I.P.	20
Lista de Abreviaturas	21
1. Nota Introdutória e Enquadramento do Infarmed	22
2. Análise SWOT	23
2.1. <i>Strenghts</i> (Pontos Fortes).....	24
2.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	25
2.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	26
2.4. <i>Threats</i> (Ameças)	26
3. Considerações Finais	28
4. Referências Bibliográficas.....	29
Parte C - Monografia “Medicamentos Biossimilares: Enquadramento Regulamentar e Perspectivas Futuras”	30
Lista de Figuras.....	31
Lista de Abreviaturas	32

Resumo	33
Abstract	34
1. Nota Introdutória.....	35
2. Medicamentos Biológicos Inovadores : entendimento geral	36
2.1. Grau inerente de variabilidade.....	38
3. Medicamentos Biossimilares	39
4. Medicamentos Biossimilares e Genéricos: O que os distingue?	40
5. Enquadramento Regulamentar	41
5.1. Conteúdo do <i>Dossier</i> de Registo	42
5.2. <i>Guidelines</i> específicas da EMA para as diferentes classes de Biossimilares	44
6. Desenvolvimento de um Biossimilar	46
6.1. Demonstração da Biossimilaridade.....	46
6.1.1. Comparabilidade da Qualidade.....	47
6.1.2. Comparabilidade Não Clínica	47
6.1.3. Comparabilidade Clínica	48
6.2. Plano de Gestão do Risco.....	49
6.3. Extrapolação de Indicações Terapêuticas.....	51
6.4. <i>Intercambialidade, Switching</i> e Substituição Automática.....	51
7. Estado atual dos Medicamentos Biossimilares na Europa	53
8. <i>Tailored scientific advice pilot project</i>	53
9. Importância dos Biossimilares nas doenças <i>life-threatening</i> e na diminuição dos custos dos Serviços de Saúde	54
10. Harmonização Regulamentar.....	56
11. Perspectivas e Desafios futuros	58
12. Considerações Finais	59
13. Referências Bibliográficas.....	60
14. Anexos.....	67

Parte A - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



**CENTRAL
E VILALVA**
FARMÁCIAS
SANTO THYRSO

Lista de Abreviaturas

DCI – Denominação Comum Internacional

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT– *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)

TSH – TrofaSaúde Hospital

UC – Unidade Curricular

I. Nota Introdutória e Enquadramento da Farmácia Vilalva

O estágio realizado em Farmácia Comunitária, designadamente na farmácia Vilalva, insere-se no âmbito da Unidade Curricular (UC) de Estágio Curricular, incluída no plano de estudos do segundo semestre do quinto ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF).

O estágio na Farmácia Vilalva foi a etapa que mais ansiei, pois constituiu um verdadeiro desafio às minhas capacidades intelectuais para correlacionar os conhecimentos adquiridos durante o MICF e a realidade profissional, sobretudo ao nível da componente clínica e do aconselhamento farmacêutico.

A Farmácia Vilalva é uma farmácia recente nas instalações atuais (tem apenas 9 anos). Pertence ao mesmo proprietário da Farmácia Central. A farmácia Vilalva, tendo em consideração a proximidade com a Unidade de Saúde Familiar de Vil'alva, encontra-se mais direcionada para a prática clínica. Ao passo que a farmácia Central, situada no centro da cidade, tem uma vertente que incide mais nas áreas de dermofarmácia e cosmética. Tendo início a 3 de abril de 2017 e término a 14 de julho de 2017, sob a orientação do Dr. José Costa, o estágio na farmácia Vilalva permitiu a integração numa equipa qualificada, altamente dedicada e motivada a proporcionar um serviço farmacêutico de excelência à comunidade na qual se insere. Com a Direcção Técnica do Dr. Luís Lourenço, os farmacêuticos Dra. Joana Carneiro, Dra. Sílvia Maia, Dra. Vanessa Martins, Dr. José Costa, os Técnicos Auxiliares de Farmácia Maria do Céu Monteiro, Carlos Ribeiro e José Carlos Silva e a auxiliar D. Fátima Martins.

A Farmácia Comunitária é, sem dúvida alguma, a primeira linha à qual os utentes recorrem quando se encontram com algum problema de saúde. É um local em que se estabelece uma grande relação de proximidade com o utente, sendo gradativamente considerada um espaço de prestação de cuidados de saúde. O serviço prestado pelo Farmacêutico Comunitário deve distinguir-se pela sua excelência e qualidade, garantindo que todos os medicamentos e produtos de saúde são dispensados com todas as informações necessárias e com o máximo rigor, para que o seu uso seja o mais seguro e adequado possível.

No presente Relatório de Estágio, intento elaborar algumas considerações acerca do desempenho e da experiência profissional adquiridas ao longo do estágio na farmácia Vilalva, estruturado sob a forma de uma análise SWOT – do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*.

2. Análise SWOT

Na subsequente análise SWOT será realizada uma síntese do estágio curricular realizado na farmácia Vilalva e uma reflexão crítica, tendo como base as ilações retiradas da aprendizagem em contexto profissional.

Na seguinte tabela encontram-se categorizados todos os pontos da análise SWOT.

Tabela I: Resumo dos pontos da análise SWOT relativos ao estágio curricular realizado na Farmácia Vilalva.

Strengths (Pontos Fortes)	Weaknesses (Pontos Fracos)
<ul style="list-style-type: none">• Formação• Possibilidade de contactar com duas farmácias distintas• Possibilidade de colaboração com o Hospital Privado de Alfena e com o TrofaSaúde Hospital• Associação do KAIZEN ao Sistema de Gestão de Qualidade• Reuniões diárias da equipa• Colaboração com os serviços de consultadoria da Rede Elo Farma	<ul style="list-style-type: none">• Dificuldade em associar a Denominação Comum Internacional (DCI) às marcas comerciais dos medicamentos e às formas farmacêuticas disponíveis no mercado• Dificuldade na aplicabilidade das receitas manuais
Opportunities (Oportunidades)	Threats (Ameaças)
<ul style="list-style-type: none">• Formações externas• Diversidade de utentes• Aconselhamento Farmacêutico como uma forma de realçar o papel do Farmacêutico na sociedade	<ul style="list-style-type: none">• Dificuldade em acompanhar as constantes alterações e atualizações do Sifarma 2000®• Dificuldade em correlacionar a componente teórica com a prática profissional

2.1. Strengths (Pontos Fortes)

2.1.1. Formação

Um dos grandes benefícios que pude tirar partido do meu estágio foi a exímia formação que me proporcionaram. Esta foi realizada de forma contínua mas faseada, incidindo em diferentes patologias, indicações e situações clínicas para as quais é possível ceder Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).

Primeiramente tive formação para operar no *back-office*, recaindo sobretudo ao nível de gestão e recepção de encomendas, gestão de *stocks*, aprovisionamento e armazenamento. Tarefas que foram essenciais para a interiorização dos produtos disponíveis na farmácia, sobretudo ao nível das marcas comerciais e das diferentes apresentações dos medicamentos. Posteriormente tive formação sobre diferentes temáticas. A título de exemplo, comecei por ter instrução na área dos xaropes, onde foram abordadas todas as moléculas disponíveis, tipos de formas farmacêuticas, posologias e principais indicações clínicas. O mesmo se aplicou ao nível dos antigripais, anti-inflamatórios, puericultura, higiene oral, suplementos alimentares e todas as situações de aconselhamento farmacêutico para uma grande heterogeneidade de circunstâncias. Complementarmente a cada semana era selecionada uma indicação terapêutica e a Dra. Sílvia Maia era responsável por ministrar uma formação a toda a equipa acerca de todos os medicamentos e produtos de saúde disponíveis na farmácia para a situação em questão. Este foi um dos fatores que muito me auxiliou, sobretudo para ter uma visão mais criteriosa das opções à disposição.

Paralelamente, foi realizada a aprendizagem e a colocação em prática dos conceitos apreendidos no gabinete do utente, no qual se efetuam medições da pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicérideos e perfil lipídico completo.

Adicionalmente pude assistir ao fecho do mês, o que se manifestou muito proveitoso, especialmente para tornar mais consistente as minhas bases respeitantes ao receituário, faturação, subsistemas de saúde, organismos de participação e regimes de complementaridade.

2.1.2. Possibilidade de contactar com duas farmácias distintas

Tendo em consideração que as Farmácias Vilalva e Central pertencem ao mesmo proprietário pude contactar com as duas, o que se tornou a grande mais valia do meu estágio. Durante a grande parte do tempo estive na Farmácia Vilalva que está mais direcionada para a prática clínica, o que me permitiu contactar com patologias e situações

muito concretas e ter uma noção alargada dos hábitos de prescrição médica para determinadas patologias e grupos de doentes.

Como as farmácias têm um público-alvo distinto, pude vivenciar duas realidades de funcionamento distintas, seja ao nível da comparação entre uma farmácia urbana e uma farmácia deslocada do centro da cidade, seja ao nível da gestão, aprovisionamento, campanhas e organização da farmácia.

Além disso tive a possibilidade de me deslocar à Farmácia Central para a preparação de um medicamento manipulado ^[1], pois a Farmácia Vilalva não os produz dada a rara necessidade de preparação deste tipo de medicamentos e tendo em conta que nem todas as matérias-primas e reagentes fazem parte do laboratório, o que colmatou uma lacuna, traduzindo-se em mais uma oportunidade de aprendizagem.

Foi-me possível verificar qual a documentação e a legislação aplicável ^[2] e proceder à preparação propriamente dita de uma pomada de vaselina salicilada a 2%, de acordo com a Farmacopeia Portuguesa.^[3] Com esta manipulação familiarizei-me com as matérias-primas, pude compreender os procedimentos de registo em documentos adequados, proceder à sua manipulação, acondicionamento, rotulagem, controlo de qualidade e ao cálculo do preço de venda do produto, tendo em consideração o preço das matérias-primas e a legislação em vigor, nomeadamente a Portaria N.º 769/2004, de 1 de julho que “estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem” ^[4] (consultar Anexo I).

Deste modo, a Farmácia Comunitária certifica, através dos medicamentos manipulados, que são colmatadas as lacunas do mercado no que concerne a medicamentos e produtos de saúde para situações e circunstâncias muito específicas.

2.1.3. Possibilidade de colaboração com o Hospital Privado de Alfena e com o TrofaSaúde Hospital

A Farmácia Vilalva tem um protocolo com o Hospital Privado de Alfena e com o TrofaSaúde Hospital (TSH). Desta forma, é responsável pelo fornecimento de parte dos medicamentos e produtos de saúde necessários ao funcionamento destas unidades de saúde.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de receber e aprovisionar os vários pedidos e encomendas do TSH, o que me permitiu um contacto com situações pontuais muito específicas. Além disso para que o meu estágio fosse ainda mais enriquecedor, o meu orientador Dr. José Costa e o director dos Serviços Farmacêuticos do TSF, Dr. Ricardo Carvalho, tornaram oportuna a minha deslocação ao TSH, onde constatei a sua forma de

funcionamento, aprovisionamento e gestão. Aí pude preparar a medicação pelo método de dispensa unidose, tornando-se numa circunstância propícia a uma imensa instrução, na medida em que não realizei estágio nesta vertente profissional da área farmacêutica.

2.1.4. Associação do KAIZEN ao Sistema de Gestão de Qualidade

A Farmácia Vilalva, aquando do início do meu estágio, encontrava-se na Fase II do *Kaizen Institute Consulting Group*. Esta abordagem tem como finalidade o atingir da excelência operacional através da melhoria da qualidade dos produtos e serviços e o desenvolver de uma prática de melhoria contínua, permitindo um aumento das vendas, rentabilidade e racionalização dos investimentos ^[5]. Com a filosofia *KAIZEN* a farmácia tinha uma otimização da sua organização, estando tudo identificado e catalogado, com tarefas e responsáveis bem definidos, o que facilitou o trabalho diário e permitiu uma harmonização no seu funcionamento. Além disso foi um dos fatores que mais motivou a equipa, para que numa força conjunta, atingisse os objetivos delineados.

A inserção numa metodologia *KAIZEN* permite que todos os procedimentos estejam padronizados, garantindo uma reestruturação dos processos e uma diminuição de não conformidades, o que será muito proveitoso para o meu desempenho enquanto futura profissional.

Além disso, foi-me possível participar nas reuniões *KAIZEN* internas da equipa e acompanhar os procedimentos realizados pelo *Kaizen Institute Consulting Group*.

2.1.5. Reuniões diárias da equipa

Como mencionado anteriormente, no âmbito do *Kaizen Institute Consulting Group*, eram realizadas reuniões diárias da equipa. Estas permitiam estabelecer um ponto da situação e predefinir e atribuir tarefas e estratégias de melhoria contínua para que o funcionamento da farmácia fosse o mais otimizado possível. Desta forma, pude percepcionar quais os aspetos a melhorar, as formas de intervenção para garantir uma racionalização dos recursos disponíveis e ainda a importância de um acompanhamento e monitorização contínuos de todos os processos implementados por forma a garantir o sucesso dos mesmos.

2.1.6. Colaboração com os serviços de consultadoria da Rede Elo Farma

A Rede Elo Farma é uma rede nacional de apoio e suporte às farmácias. Proporciona um acompanhamento na negociação entre as farmácias e os seus parceiros de negócio, por forma a criar as melhores soluções e oportunidades ^[6]. Tal, permite ampliar e desenvolver novas competências ao nível das ferramentas de gestão e dos recursos humanos.

Com uma gestão integrada e com o usufruto destes serviços de consultadoria, a farmácia conseguiu reorganizar o espaço de atendimento ao público, promovendo uma maior estratégia de *cross-selling* e de envolvimento da equipa, aumentando a rentabilidade, mas sempre com vista à máxima qualidade e transparência dos serviços prestados. Esta abordagem foi-me muito útil para o aconselhamento ao utente em situações de indicação farmacêutica, pois o espaço de atendimento ao público ficou estruturado de acordo com os diversos tipos de situações nas quais é possível ceder MNSRM.

2.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

2.2.1. Dificuldade em associar a DCI às marcas comerciais dos medicamentos e às formas farmacêuticas disponíveis no mercado

Durante a formação académica do MICF são abordadas as diferentes moléculas para as diversas situações clínicas. A prescrição médica é feita por DCI, contudo no período inicial do estágio apercebi-me que me foi difícil, ocasionalmente, estabelecer a ligação imediata entre a DCI, as marcas comerciais dos medicamentos e as diferentes apresentações disponíveis, o que se transforma numa das principais barreiras no *front-office*. É perceptível que as marcas comerciais estão muito presentes para os utentes da farmácia e, devido à in experiência inicial em contexto profissional a associação não foi imediata. Esta objeção foi facilmente colmatada através do auxílio dos colegas de equipa, do suporte informático e com a experiência adquirida.

2.2.2. Dificuldade na aplicabilidade das receitas manuais

Com a desmaterialização da prescrição e a implementação de um sistema eletrónico integrado, é possível a coexistência da receita electrónica desmaterializada (sem papel) e da receita electrónica materializada. Tal facto, apesar de ser muito vantajoso pois diminui a ocorrência de erros, limita o contacto com os regimes de comparticipação, subsistemas e regimes de complementaridade, visto que o sistema informático os assume automaticamente. No decurso do meu estágio e sempre que surgiam receitas manuais (devido a falhas do sistema informático ou a prescrições ao domicílio), apercebi-me que tinha algumas dificuldades em saber quais os subsistemas, regimes de complementaridade, exceções e portarias aplicáveis. Tais obstáculos foram sendo ultrapassados com a sucessão do estágio e com o alerta para os planos e organismos mais frequentes na farmácia.

2.3. Opportunities (Oportunidades)

2.3.1. Formações externas

As diferentes ações de formação permitem a aquisição de novos conhecimentos e a consolidação de aprendizagens já assimiladas, corroborando uma constante atualização e promoção do conhecimento. No decurso do meu estágio tive a excelente oportunidade de realizar formações externas complementares, em diferentes áreas designadamente: dermofarmácia e cosmética – formações promovidas pela Pierre Fabre (Temáticas: Acne e Atopia e Gamas A-Derma®, Avène®, Ducray®), Uriage® e Eucerin®; nutrição infantil – formação ministrada pela Milupa®; suplementos nutricionais – formações conduzidas por representantes da Pharma Nord® e doenças respiratórias (Asma) – formação transmitida pela Mundipharma®. Estas formações acrescentaram valor ao meu estágio, pois além de serem direcionadas para temáticas específicas, tiveram aplicação imediata, na medida em que facilitaram o posterior aconselhamento aos utentes da farmácia.

2.3.2. Diversidade de utentes

Estando localizada nas proximidades da Unidade de Saúde Familiar de Vil'alva, muitos utentes dirigem-se imediatamente, após a consulta no médico, à farmácia Vilalva, o que deu ensejo a uma interação com uma ampla heterogeneidade de utentes e a uma noção alargada dos parâmetros de prescrição médica para determinado grupo de patologias.

Além disso, sempre que surgiam situações nas quais os utentes pretendiam Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e para as quais não possuíam prescrição médica, pude encaminhá-los para a Unidade de Saúde Familiar. Posteriormente, os mesmos acabavam por regressar à farmácia com a prescrição médica e assim, pude avaliar qual a terapêutica mais indicada para cada circunstância específica.

2.3.3. Aconselhamento Farmacêutico como uma forma de realçar o papel do Farmacêutico na sociedade

O farmacêutico é o profissional de saúde que tem uma maior proximidade com a comunidade, ocupando geralmente a primeira posição a que os utentes recorrem em questões de saúde. É o elo de ligação com o médico e é crucial no entendimento, por parte do doente, da sua medicação, garantindo um maior sucesso terapêutico. Além disso muitas são as situações de aconselhamento e indicação farmacêutica que surgem diariamente na farmácia. Este papel essencial deve ser visto como uma oportunidade de destaque do

farmacêutico na comunidade na qual se insere. A meu ver, o plano de estudos do MICF encontra-se estruturado de forma a proporcionar uma visão abrangente de diversas áreas do sector farmacêutico. Contudo, a nossa formação, apesar de muito completa, apresenta algumas lacunas no que respeita ao aconselhamento farmacêutico, sobretudo ao nível de produtos de indicação terapêutica e de auto-medicação, especialmente no âmbito dos produtos de dermofarmácia e cosmética, suplementos alimentares, produtos medicinais à base de plantas e produtos veterinários. A nossa formação deveria incidir mais nestas áreas, não só no último ano, mas ao longo do curso. Reforço a importância da UC de “Intervenção Farmacêutica nos Autocuidados de Saúde e Fitoterapia”, sendo frequentemente crucial para a realização de casos práticos relacionados com MNSRM. Considero que deveríamos ter formação com casos práticos reais, sobretudo no âmbito de dermofarmácia e cosmética, sendo estes adaptados à realidade atual em Farmácia Comunitária. Tal facilitaria e engrandeceria o aconselhamento cosmético, o qual é decisivo para a sustentabilidade financeira da farmácia face à conjuntura atual.

2.4. Threats (Ameças)

2.4.1. Dificuldade em acompanhar as constantes alterações e atualizações do Sifarma 2000[®] [7]

Diariamente surgem novas alterações ao nível dos medicamentos, na sua disponibilidade e comercialização, no seu regime de comparticipação, entre outras. Esta interconvertibilidade constante requer um estudo permanente e contínuo, para que incessantemente consigamos responder às necessidades dos utentes. O que é muito vantajoso para que, enquanto profissionais de saúde, estejamos sempre aptos a prestar um serviço de excelência. Contudo, as alterações ao nível do sistema informático podem não ser facilmente perceptíveis. A título de exemplo, inicialmente tive alguma dificuldade quando surgiam utentes com prescrições de dispositivos médicos para ostomias, pois nem todas as referências estavam disponíveis no sistema informático e destas nem todas eram totalmente comparticipadas pelo Estado.

2.4.2. Dificuldade em correlacionar a componente teórica com a prática profissional

Como referido anteriormente, o papel do farmacêutico é absolutamente essencial na comunidade. Sou da opinião que a formação do MICF é muito completa ao nível dos

conhecimentos teóricos científicos, proporcionando-nos todas as ferramentas para que possamos singrar em distintas áreas do sector farmacêutico. Não obstante, considero que a nossa formação poderia ser melhorada ao nível da aplicabilidade prática das temáticas lecionadas. Penso que existem inúmeras formas de colmatar este facto, nomeadamente aumentar a incidência da realização de casos práticos, tornar algumas UC opcionais em obrigatórias (como as UC “Avaliação Farmacoterapêutica em Cuidados de Saúde” e “Dispositivos Médicos”) e proporcionar um maior contacto com marcas comerciais e com os produtos de indicação farmacêutica disponíveis no mercado.

3. Considerações Finais

O estágio curricular na Farmácia Vilalva foi o ponto culminante da minha formação enquanto estudante do MICF. Esta aprendizagem inserida no contexto profissional permitiu-me perceber o papel indispensável do farmacêutico na sociedade, sendo crucial a aproximação e envolvimento na comunidade, garantindo a exímia qualidade dos serviços farmacêuticos prestados. Os utentes reconhecem no farmacêutico confiança, dedicação, prontidão e competência profissional.

Ciente para o longo caminho que ainda tenho a percorrer e com a modéstia de querer aprender continuamente por forma a alargar e consolidar os meus conhecimentos, considero que saio do estágio com uma destreza completamente diferente, razão pela qual considero que a farmácia Vilalva foi a melhor escola que poderia ter tido. Estou consciente que os alicerces e os valores que me transmitiram serão imperativos para o meu futuro enquanto farmacêutica.

Ao nível teórico e científico, a minha instrução foi muito completa, permitindo-me cimentar os conhecimentos teóricos no âmbito profissional. Além disso, as vivências experienciadas alertaram-me para o facto de que ser farmacêutico é muito mais do que ser possuidor das capacidades intelectuais e científicas respeitantes ao medicamento e produtos de saúde, é ser alvo de uma atualização constante e ser possuidor de muitas valências nas áreas da gestão, legislação, farmacoeconomia e acima de tudo na gestão das relações interpessoais com os utentes e na vertente humana na prestação dos serviços farmacêuticos.

Para finalizar, posso enfatizar a importância do farmacêutico na comunidade na qual se insere, sendo muitas vezes o primeiro e último profissional de saúde a contactar com o utente. Por isso, compete-nos a nós, tirar partido dessa proximidade para melhorar e engrandecer os cuidados de saúde ao nível da Farmácia Comunitária.

4. Referências Bibliográficas

- [1] INFARMED, I.P. - **Medicamentos Manipulados** [Em linha][Consult. 3 ago. 2017]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manipulados.pdf/e97d7cfe-6ff5-4cba-929a-64c95364a7e1>>
- [2] **Decreto-Lei N.º 95/2004, de 22 de abril** - [Em linha][Consult. 3 ago. 2017]. Disponível em <http://ofporto.org/upload/documentos/763153-Prescricao-e-preparacao-de-manipulados.pdf>>
- [3] INFARMED, I.P. - **Farmacopeia Portuguesa** 9. 9ª Ed. Lisboa, 2008.
- [4] **Portaria N.º 769/2004 de 1 de julho** - [Em linha] [Consult. 3 ago. 2017]. Disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d>
- [5] KAIZEN Institute - **Portal do Kaizen Institute Portugal** - 2017 [Em linha][Consult. 29 abr. 2017]. Disponível em <http://pt.kaizen.com/home.html>>
- [6] REDE ELO FARMA - **Sobre nós** [Em linha][Consult. 20 mai. 2017]. Disponível em <http://www.elofarma.com/inicio/sobre-nos/>>
- [7] GLINTT - Sifarma 2000®. 2017.

5. Anexo

Anexo I: Portaria N.º 769/2004, de 1 de julho que estabelece o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados.

1.º

Princípio geral

O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias de oficina obedece ao disposto na presente portaria e é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

2.º

Cálculo do valor dos honorários

1 - O cálculo dos honorários da preparação tem por base um factor (F) cujo valor é de (euro) 4.

2 - Este factor é actualizado, automática e anualmente, na proporção do crescimento do índice de preços ao consumidor divulgado pelo INE para o ano anterior àquele a que respeita.

3 - No caso de dispensa de substâncias a granel, não se aplicam quaisquer valores de honorários.

4 - Os honorários são calculados consoante as formas farmacêuticas do produto acabado e as quantidades preparadas, nos termos constantes do anexo à presente portaria, que dela faz parte integrante.

Cálculo do valor das matérias-primas

1 - Os valores referentes às matérias-primas são determinados pelo valor da aquisição multiplicado por um dos factores seguintes, consoante a maior das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas:

- a) Quilograma: 1,3;
- b) Hectograma: 1,6;
- c) Decagrama: 1,9;
- d) Grama: 2,2;
- e) Decigrama: 2,5;
- f) Centigramas: 2,8.

2 - Aos valores de aquisição a utilizar no cálculo será, previamente, deduzido o IVA respectivo.

4.º

Cálculo do valor dos materiais de embalagem

1 - Os valores referentes aos materiais de embalagem são determinados pelo valor da aquisição multiplicado pelo factor 1,2.

2 - Aos valores de aquisição a utilizar no cálculo será, previamente, deduzido o IVA respectivo.

5.º

Preço de venda ao público

O preço de venda ao público dos medicamentos manipulados é o resultado da aplicação da fórmula: (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) x 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor.

**Parte B - Relatório de Estágio na Autoridade Nacional do
Medicamento e Produtos de Saúde - Infarmed, I.P.**



Lista de Abreviaturas

AC – Autoridade Competente

AD – Ajuste Direto

CDM – Código do Dispositivo Médico

CP – Concurso Público

Infarmed, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

DM(s) – Dispositivo(s) Médico(s)

DPS – Direção de Produtos de Saúde

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)

UC – Unidade Curricular

I. Nota Introdutória e Enquadramento do Infarmed

O Estágio realizado no Infarmed, I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - insere-se no âmbito da Unidade Curricular (UC) de Estágio Curricular, incluída no plano de estudos do segundo semestre do quinto ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Este estágio foi a etapa mais aguardada do meu quinto ano, dado que os Assuntos Regulamentares são uma das minhas principais áreas de interesse.

O Infarmed, é um instituto público integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio. Prossegue as atribuições do Ministério da Saúde, sob superintendência e tutela do respetivo Ministro.^[1]

A estrutura organizacional apresenta diversos órgãos e unidades orgânicas (funções de suporte e de negócio). Desta última faz parte a Direção de Produtos de Saúde (DPS).

No âmbito das responsabilidades do Infarmed enquanto Autoridade Competente (AC) responsável pela fiscalização do mercado dos Dispositivos Médicos (DMs), a DPS realiza diferentes atividades, das quais se realça a validação regulamentar da informação cedida pelos Fabricantes e Distribuidores em sede de registo dos dispositivos que disponibilizam no mercado nacional. De acordo com o Despacho N.º15371/2012 ^[2], que estabelece as disposições relativas à aquisição de DMs, objeto de codificação pelo Infarmed, pelos serviços e estabelecimentos do Serviço Nacional de Saúde (SNS), a aquisição dos DMs pelo SNS requer que estes produtos sejam sujeitos a codificação. Nesse sentido, a DPS para além de validar a informação e confrontar a informação de registo com a informação constante da Rotulagem e Folheto Informativo, atribui um código a cada referência de um DM. Da validação fazem parte a verificação de diferentes campos de registo, tais como o nome do Fabricante e do Mandatário, marcação CE de Conformidade, código do Organismo Notificado (se aplicável), classificação de risco, marca, modelo, NPDM (Nomenclatura Portuguesa para DMs), finalidade, entre outros.

Iniciado a 9 de janeiro de 2017 e concluído a 31 de março do mesmo ano, sob a orientação da Dra. Judite Neves, o estágio no Infarmed, permitiu a integração numa equipa multidisciplinar, altamente qualificada, diversificada e motivada a prestar um serviço público de excelência.

No presente Relatório de Estágio, tenciono elaborar algumas considerações acerca do desempenho e da experiência profissional adquirida ao longo do estágio no Infarmed, estruturado sob a forma de uma análise SWOT – do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*.

2. Análise SWOT

Na análise SWOT que se segue será realizada uma sinopse do estágio curricular realizado no Infarmed, bem como uma apreciação dos pontos mencionados, tendo como base as inferências retiradas da aprendizagem em ambiente profissional.

Na seguinte tabela encontram-se categorizados todos os pontos da análise SWOT.

Tabela I: Resumo dos pontos da análise SWOT respeitantes ao estágio curricular realizado no Infarmed.

Strengths (Pontos Fortes)	Weaknesses (Pontos Fracos)
<ul style="list-style-type: none">• Formação contínua• Possibilidade de aplicar os conhecimentos <i>on job</i>• Possibilidade de integrar a Autoridade Nacional• Contacto com situações muito diversificadas• Contacto com Autoridades Competentes de outros países	<ul style="list-style-type: none">• Impossibilidade de ter contacto com outros departamentos da DPS• <i>Know-how</i> inicial limitado na área dos DMs
Opportunities (Oportunidades)	Threats (Ameaças)
<ul style="list-style-type: none">• Contacto com inúmeros Distribuidores, Fabricantes e DMs• Conhecimento dos erros mais comuns da Indústria dos DMs• DMs como uma área inovadora e um nicho do sector farmacêutico	<ul style="list-style-type: none">• Cumprimento de prazos e urgência de resposta aos pedidos de Certidão• Profissionais com diferentes formações base a ocupar os cargos da DPS• Dificuldade em correlacionar a componente teórica com a prática profissional

2.1. Strengths (Pontos Fortes)

2.1.1. Formação contínua

Sendo a área farmacêutica uma área muito dinâmica, em constante desenvolvimento e evolução, é fundamental uma atualização permanente, com aquisição e consolidação dos domínios teóricos. Logo no início do estágio, tive a oportunidade de assistir a uma formação destinada à Indústria dos DMs, no âmbito do enquadramento regulamentar dos DMs. Esta formação permitiu-me perceber, de uma forma clara e generalizada a vasta área dos DMs, o que foi fundamental para ter uma ampla visão do mercado e da situação atual.

Ao longo do estágio, assisti a algumas formações, particularmente nas áreas de validação regulamentar e codificação de DMs, de forma a adquirir conhecimentos mais específicos relacionados com as atividades a realizar.

2.1.2. Possibilidade de aplicar os conhecimentos *on job*

Uma das grandes valias do meu estágio foi a possibilidade de aplicar os conhecimentos adquiridos em contexto profissional. Desde o início do estágio que nos foi dada, a mim e ao meu colega estagiário, uma grande autonomia e liberdade de atuação. Tendo em conta que uma das melhores formas de aprendizagem é a colocação em prática, esta abordagem permitiu-me uma melhor compreensão da legislação e dos documentos de orientação, relacionar conceitos, formular e debater questões, e ter uma maior noção da importância e da responsabilidade do trabalho desempenhado.

2.1.3. Integrar a Autoridade Nacional

A oportunidade de integrar a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde foi muito enriquecedora e foi uma honra. Ter a possibilidade de assistir, participar e fazer parte integrante do funcionamento de uma Direção que desempenha um papel fundamental e imprescindível no mercado dos DMs, foi de facto uma grande aprendizagem, permitindo-me crescer muito a nível pessoal e profissional.

2.1.4. Contacto com situações muito diversificadas

Tendo em consideração que durante o estágio me foram designadas atividades de validação regulamentar e codificação de DMs, e tendo em conta o seu vasto mercado, tive a oportunidade de vivenciar situações muito heterogéneas. Todos os dias entravam processos

diferentes e, consoante estes, o contexto a avaliar era distinto, dando ensejo a uma mutabilidade imensa na aprendizagem.

2.1.5. Contato com Autoridades Competentes de outros países

No decurso da utilização das ferramentas e mecanismos estabelecidos no âmbito da cooperação europeia para a fiscalização do mercado (por exemplo através da elaboração de COENs - *Compliance and Enforcement*), foi-me possível contactar com várias AC congéneres ao Infarmed. A avaliação deste tipo de processos permitiu-me estabelecer um paralelismo entre a AC Nacional e as AC de outros países, facilitando a percepção da forma como estes exercem as suas atividades de supervisão do mercado e como procedem perante a implementação de ações corretivas pelo Fabricante e/ou Mandatário, mediante não conformidades detectadas.

2.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

2.2.1. Impossibilidade de ter contacto com outros departamentos da DPS

As principais áreas de trabalho do estágio foram a validação regulamentar e a codificação de DMs, o que me permitiu uma especialização e diferenciação nestas áreas. Contudo, não me permitiu um contacto mais estreito com o trabalho realizado ao nível da Unidade de Vigilância de Produtos de Saúde (UVPS) e dos Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal.

2.2.2. Know-how inicial limitado na área dos DMs

O trabalho realizado na DPS é de extrema importância, acarretando uma grande responsabilidade. A atribuição de CDM permite que o produto possa ser adquirido pelo SNS ou participado por subsistemas de saúde.^[3] Para tal, os requisitos legais e regulamentares têm de ser rigorosamente cumpridos, sendo crucial um vasto conhecimento ao nível da classificação de risco dos DMs e da legislação aplicável. Parâmetros que são pouco desenvolvidos ao nível do plano de estudos do MICF. Com o decorrer do estágio, com os conhecimentos adquiridos e a confiança e autonomia depositadas em mim, adquiri muito mais *know-how* para desempenhar as tarefas que me foram designadas.

2.3. Opportunities (Oportunidades)

2.3.1. Contacto com inúmeros Distribuidores, Fabricantes e DMs

Uma das grandes vantagens do meu estágio foi a diversidade de situações experienciadas, de acordo com os processos avaliados. Estabeleci contacto com muitas entidades diferentes, seja ao nível de Distribuidores, seja ao nível de Fabricantes e Consultoras de Assuntos Regulamentares ou do tipo de DMs comercializados, o que me permitiu avaliar as distintas formas de laborar ou de tratar os processos que surgiam.

2.3.2. Conhecimento dos erros mais comuns da Indústria dos DMs

No decurso do processo de validação regulamentar e codificação de DMs, como mencionado anteriormente, estabeleci contacto com inúmeros Distribuidores, Fabricantes de DMs e Consultoras de Assuntos Regulamentares, permitindo-me avaliar quais os erros mais comuns destes na submissão dos pedidos de atribuição de CDM. Além disso, o facto de saber como o Infarmed funciona e quais os seus parâmetros e políticas de trabalho poder-se-á tornar numa oportunidade, por exemplo numa futura candidatura a uma indústria que atue na área dos DMs.

2.3.3. DMs como uma área inovadora e um nicho do sector farmacêutico

Nos últimos anos, verificou-se uma saturação do mercado farmacêutico sobretudo ao nível da Farmácia Comunitária. Como consequência, os recém-formados alargaram as áreas profissionais e, atualmente, verifica-se a exploração de novos sectores. Como tal e tendo em consideração que o mercado dos DMs se encontra em expansão notória^[4], uma especialização neste campo permitirá uma diferenciação dos farmacêuticos em relação aos demais profissionais, despoletando o surgimento de novas oportunidades de emprego.

2.4. Threats (Ameaças)

2.4.1. Cumprimento de prazos e urgência de resposta aos pedidos de Certidão

O Infarmed, enquanto AC Nacional, tem uma política de cumprimento de prazos que permite assegurar que os processos são avaliados e priorizados de acordo com a urgência da emissão da Certidão ou do CDM. Em primeiro lugar são avaliados os processos de Ajuste Direto (AD) sendo que estes são analisados por ordem de entrada, seguindo-se os

processos que dizem respeito a Concursos Públicos (CP) não AD. Como os CP têm prazos de candidatura, as entidades pressionam a AC para a urgência na resposta aos pedidos. No início do estágio, este factor era um dos que mais me pressionava, dada a urgência e celeridade na resposta. Com o decurso do estágio, verifiquei que só desta forma pude adquirir competências para trabalhar sob pressão e, o facto de termos prazos a cumprir só me deixava mais motivada a avaliar o maior número de processos e de referências, por forma a cumprir os objetivos da equipa.

2.4.2. Profissionais com diferentes formações base a ocupar os cargos da DPS

A DPS tem 25 colaboradores com formações académicas muito distintas. Desde farmacêuticos, engenheiros, biólogos, técnicos de análises clínicas, entre outros. Sendo os DMs uma das áreas de especialidade da profissão farmacêutica, é crucial que os farmacêuticos tirem partido desta vantagem, transformando esta ameaça numa oportunidade de reconhecimento e progressão profissional.

2.4.3. Dificuldade em correlacionar a componente teórica com a prática profissional

Tendo em consideração que a área dos DMs tem uma enormidade de referências e está em ininterrupta atualização, considero que o plano de estudos do MICF deveria ter uma componente teórica obrigatória direcionada para os DMs.

Frequentei a UC opcional de DMs, contudo a duração do semestre é muito limitada e não nos permite acompanhar toda a diversidade constante do mercado dos DMs. Se esta UC fosse alargada, permitiria uma maior abrangência de conhecimentos com concomitante distinção dos farmacêuticos e exploração de novas oportunidades profissionais.

3. Considerações Finais

A integração numa instituição pública de grande relevo como o Infarmed, foi incomensuravelmente prestigiante. A DPS tem como missão a regulação e fiscalização do mercado dos DMs, pautando-se pelos mais elevados padrões de qualidade, por forma a garantir que os DMs adquiridos pelo SNS estejam em conformidade com a legislação em vigor.

Inserido no contexto profissional foi-me possível a percepção da importância de uma regulamentação, fiscalização e monitorização contínuas.

Consciente do longo percurso que ainda tenho a percorrer, posso considerar que o meu estágio no Infarmed foi bastante enriquecedor. Profissionalmente permitiu-me integrar uma equipa dinâmica e proactiva, contactar com inúmeras entidades, vivenciar situações muito heterogéneas e ter uma noção alargada do mercado dos DMs. Pessoalmente, permitiu-me crescer ao nível da minha capacidade de adaptação, de trabalho em equipa e de trabalho sob pressão. Estou certa que a experiência, os ensinamentos transmitidos e a confiança que depositaram em mim serão indispensáveis e mandatários para o meu desempenho futuro enquanto profissional.

Para terminar, devo dizer que a minha perspetiva do mercado dos DMs foi-se alargando com o decorrer do estágio. Posso dizer que o farmacêutico tem todas as características e valências necessárias para singrar neste setor. Cabe-nos a nós tirar partido desta vantagem e usá-la para progredir no nicho de mercado dos DMs.

4. Referências Bibliográficas

- [1] INFARMED, I.P. - **Estrutura e Organização** [Em linha][Consult. 2 fev. 2017]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>>
- [2] **Despacho N.º 15371/2012 de 26 de novembro** - [Em linha] [Consult. 2 fev. 2017]. Disponível em https://www.aprefar.pt/pdf/128-C_Desp_15371_2012.pdf>
- [3] INFARMED, I.P. - **Colocação no mercado** [Em linha][Consult. 15 mar. 2017]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/colocacao-no-mercado>>
- [4] INFARMED, I.P. - **O Futuro Preparado**. INFARMED e Porto Editora. Setembro 2015. ISBN: 978-972-0-06359-5.

**Parte C - Monografia “Medicamentos Biossimilares:
Enquadramento Regulamentar e Perspectivas Futuras”**

Lista de Figuras

Figura 1 – Variabilidade inter-lotes do mesmo medicamento biológico.....	38
Figura 2 – Requisitos do <i>Dossier</i> de Registo de um biossimilar.....	44
Figura 3 – Evolução cronológica do enquadramento regulamentar dos biossimilares na UE.....	46
Figura 4 – Desenvolvimento de um biossimilar.....	48
Figura 5 – Potenciais poupanças decorrentes do uso de biossimilares.....	55

Lista de Abreviaturas

AC – Autoridade Competente

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CE – Comissão Europeia

CHMP – Comité para os Medicamentos de uso Humano (do inglês *Committee for Medicinal Products for Human Use*)

CTD – *Common Technical Document*

DCI – Denominação Comum Internacional

DNA – *Deoxyribonucleic Acid*

EMA – Agência Europeia do Medicamento (do inglês *European Medicines Agency*)

EM(s) – Estado(s)-Membro(s)

EPAR – Relatório de Avaliação Pública Europeu (do inglês *European Public Assessment Report*)

EUA – Estados Unidos da América

ICH – Conferência Internacional de Harmonização (do inglês *International Conference of Harmonisation*)

IT – Indicação Terapêutica

MB – Medicamento Biossimilar

MBR – Medicamento Biológico de Referência

OMS – Organização Mundial de Saúde

PC – Procedimento Centralizado

PGR – Plano de Gestão do Risco

PK/PD – Farmacocinética/Farmacodinâmica

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TAIM – Titular de Autorização de Introdução no Mercado

UE – União Europeia

Resumo

Desde a sua aprovação que os medicamentos biológicos demonstraram o seu valor terapêutico, muitas vezes único, em doenças crônicas e muitas vezes debilitantes como o cancro, as doenças auto-imunes e a *diabetes mellitus*.

A União Europeia foi pioneira na regulação dos medicamentos biossimilares, através do estabelecimento de um enquadramento regulamentar sólido para a sua aprovação, modelando o seu desenvolvimento a nível global. A sua aprovação é feita através de um procedimento centralizado e a sua autorização de introdução no mercado assenta numa avaliação regulamentar na qual o requerente do pedido demonstrou a existência de similaridade com o biológico original. Ao demonstrar a existência de biossimilaridade, um biossimilar pode contar com a experiência de segurança e eficácia adquirida com o medicamento biológico de referência. A biossimilaridade significa uma elevada similaridade, em termos de estrutura, atividade biológica, eficácia, segurança e perfil de imunogenicidade. Aproxima-se um período crucial para os biológicos similares, com a perda de patente de inúmeros *blockbusters* e um maior investimento de indústrias de biológicos inovadores em biossimilares.

Com o aumento do leque terapêutico, os biossimilares oferecem cuidados de saúde equivalentes, com uma diminuição dos encargos dos sistemas de saúde, o que aumenta o seu acesso e permite uma racionalização dos recursos financeiros a outras áreas. Para tal é fundamental um consenso global e soluções nacionais: uma maior harmonização regulamentar e uma educação e discussão contínuas, em paralelo com os dados científicos e a experiência clínica em contexto real. Por forma a permitir que os biossimilares conquistem o seu lugar no mercado farmacêutico.

Palavras-chave

Medicamentos Biológicos, Medicamentos Biossimilares, Agência Europeia do Medicamento, Enquadramento Regulamentar, Biossimilaridade.

Abstract

Since its approval, biological medicines have demonstrated their therapeutic value, oftentimes unique, in chronic and often disabling conditions such as cancer, autoimmune diseases and diabetes mellitus.

The European Union has pioneered the regulation of biosimilar medicines by establishing a solid framework for their approval and by shaping biosimilar development globally. Its approval is through a centralized procedure and its marketing authorization is based on a regulatory assessment in which the applicant has demonstrated that there is similarity with the original biological. By demonstrating biosimilarity, a biosimilar can rely on the safety and efficacy experience gained with the reference biological medicine. Biosimilarity means high similarity in terms of structure, biological activity, efficacy, safety and immunogenicity profile.

A crucial period is approaching for biosimilars, with the loss of patent of numerous blockbusters and greater investment of innovative biotech industries in biosimilars.

With the increase in the therapeutic range, biosimilars offer equivalent health care, with a reduction in the burden on health systems, which increases their access and allows a rationalization of financial resources to other areas. For that, a global consensus and national solutions are fundamental: greater regulatory harmonization and continuous education and discussion, in parallel with scientific data and clinical experience in real context. In order to allow the biosimilars to earn their place in the pharmaceutical market.

Keywords

Biological Medicines, Biosimilars Medicines, European Medicines Agency, Regulatory Framework, Biosimilarity.

I. Nota Introdutória

Muitas são as doenças graves e debilitantes como as neoplasias, as doenças auto-imunes e a *diabetes mellitus* que afetam milhões de pessoas. Estas acarretam elevados custos individuais e sociais, sendo responsáveis por uma grande parte dos encargos dos serviços de saúde, com grande repercussão na saúde, qualidade de vida e na sociedade na qual estes doentes se inserem. O advento das terapias biotecnológicas mudou drasticamente a forma como estes doentes respondem à terapêutica, melhorando os resultados clínicos e funcionais.^[1]

Em 2014, dos dez medicamentos mais vendidos na União Europeia (UE), aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA – do inglês *European Medicines Agency*)¹, seis diziam respeito a anticorpos monoclonais, evidenciando a notória importância dos medicamentos biológicos.^[2] Atualmente, os medicamentos biológicos representam a maior fonte de inovação da Indústria Farmacêutica para um grande espectro de doenças.^{[3][4]} Contudo, estas terapias são extremamente dispendiosas, limitando o seu acesso e sobrecarregando os Serviços Nacionais de Saúde (SNS).

Tendo em consideração que o primeiro medicamento biológico inovador, produzido através da tecnologia de DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) recombinante, foi aprovado em 1982 (Humulin[®] propriedade da Eli Lilly), as patentes e os períodos de exclusividade de dados estão a expirar, criando a oportunidade do desenvolvimento e aprovação dos medicamentos biológicos similares, geralmente designados de medicamentos biossimilares (MB).^{[5][6]} A UE foi pioneira no estabelecimento de um enquadramento regulamentar sólido e robusto para que ocorra a aprovação destes medicamentos, modelando o seu desenvolvimento a nível mundial. A sua aprovação promove uma maior competição do mercado, incentivando a inovação e a sustentabilidade dos serviços de saúde.^[7]

O entendimento do enquadramento regulamentar, do seu processo de aprovação e financiamento e uma concordância ao longo de toda a UE é essencial para um maior conhecimento dos biossimilares, com concomitante aceitação dos mesmos.^[8]

¹ Agência responsável pela avaliação técnica e científica dos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos ao nível da União Europeia.

2. Medicamentos Biológicos Inovadores: entendimento geral

Um medicamento biológico inovador (comumente designado de biológico original ou biológico de referência), é um produto que apresenta inovação, ao nível do mecanismo de ação, alvo terapêutico, regime posológico, área terapêutica, entre outros.^{[1][3]} É um medicamento que contém uma ou mais substâncias ativas, que são produzidas com recurso a biotecnologia de ponta (geralmente com recurso a sistemas de células e a tecnologia de DNA recombinante), provenientes de células vivas ou organismos.^[9] As substâncias ativas dos medicamentos biológicos são, maioritariamente, proteínas que diferem no seu peso molecular e na sua complexidade estrutural.^[1] Como cada fabricante possui as suas próprias linhas celulares e desenvolve os seus próprios processos de fabrico, verifica-se uma micro-heterogeneidade dos medicamentos biológicos em relação aos demais.^[3]

A tecnologia de DNA recombinante começa com a clonagem da sequência genética relevante num vetor de expressão. De seguida este vetor é transferido para a célula hospedeira (ex: bactérias, vírus, leveduras, células de mamífero, entre outras). Assim que a proteína é expressa, a linha celular apropriada é seleccionada e expandida num meio de fermentação, produzindo-se a proteína definida. De seguida, é imprescindível um passo de purificação para obter a substância ativa final. Usualmente, antes e depois do passo de fermentação, é realizado um controlo de qualidade com o objetivo de confirmar a sequência de DNA do gene clonado.^[10] A complexidade dos produtos biofarmacêuticos é caracterizada pela sequência de aminoácidos, estrutura tridimensional, grau e localização das modificações pós-tradução, perfil de isoformas e pelo grau de agregação da proteína.^[11] Outro aspecto importante é a formulação do produto final, que afecta não só a estrutura tridimensional, como também o seu estado de agregação que, por sua vez, vão determinar a distribuição tecidual, a ligação e a interação com os receptores celulares. Desta forma, as propriedades estruturais são determinantes nos parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD), incluindo a atividade biológica, a eficácia clínica e a segurança inerentes à sua utilização.^[10]

A aprovação dos medicamentos biológicos é feita através de um Procedimento Centralizado (PC), o qual está definido no Regulamento (CE) N.º 726/2004² do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004^[12] - que “estabelece os procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos”.

² **Regulamento N.º 726/2004** que define o Procedimento Centralizado, para a obtenção de uma AIM única em toda a UE.

O Procedimento Centralizado faz-se através de um único pedido e de uma única avaliação pela EMA e, no caso de um parecer positivo, permite a obtenção de uma única AIM válida em todo Espaço Económico Europeu (EEE)³, garantindo um acesso rápido ao mercado único europeu. É um procedimento obrigatório no caso dos medicamentos derivados de processos biotecnológicos, medicamentos órfãos, medicamentos de terapia avançada (terapia genética, terapia celular somática ou medicamentos derivados da engenharia de tecidos) e no caso dos medicamentos de uso humano que contenham uma substância ativa não autorizada na Comunidade antes de 20 de novembro de 2005 e que se destinem ao tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), cancro, doenças neurodegenerativas, *diabetes mellitus*, doenças auto-imunes e doenças virais.

A Comissão Europeia (CE) designa o Estado-Membro (EM) Relator e o EM Co-Relator que fazem avaliações independentes da documentação, assim como a EMA, garantindo três avaliações distintas. O relatório final de avaliação é avaliado pelo Comité para os Medicamentos de uso Humano (CHMP - do inglês *Committee for Medicinal Products for Human Use*) e com base no resultado da avaliação do Comité Científico, a CE emite o seu parecer. O relatório de avaliação (do inglês *Assessment Report*) é de acesso público.

Exemplos de medicamentos biológicos incluem os anticorpos monoclonais, insulinas e análogos, eritropoietinas, heparinas de baixo peso molecular, factores de crescimento folicular, interferão- α , vacinas e terapias celulares. Sendo que as glicoproteínas representam a maior categoria de medicamentos derivados de biotecnologia.^[13] Dentro desta classe inserem-se os anticorpos monoclonais e policlonais, factores de crescimento, hormonas, proteínas de fusão, factores de coagulação, entre outros.

Os medicamentos biológicos são, habitualmente injetados ou perfundidos no doente em meio hospitalar. Como referido anteriormente, constituem um grupo muito importante no tratamento de inúmeras patologias, conduzindo a melhorias significativas ao nível da qualidade de vida dos doentes, da recuperação funcional, da prevenção e atenuação do dano crónico provocado pela doença. Razão pela qual constituem uma área muito promissora na biotecnologia com muitos produtos de sucesso como o Humira® (adalimumab) e o Avastin® (bevacizumab), considerados *blockbusters* (vendas anuais superiores a mil milhões de euros).^[14]

³ EEE: Inclui todos os EM da UE e os EM da Associação Europeia de Livre Comércio (do inglês *European Free Trade Association (EFTA)*): Islândia, Liechtenstein, Noruega e Suíça.

2.1. Grau inerente de variabilidade

Tendo em consideração que os organismos vivos são, por si só, naturalmente variáveis, os medicamentos biológicos apresentarão uma microheterogeneidade intra e inter-lotes.^{[9][15]} Apesar da variabilidade existir, esta é mantida dentro de limites pré-estabelecidos *in process control*. Inserindo-se dentro de limites de tolerância bem definidos e estreitamente regulados, é garantida a manutenção da consistência entre os produtos, não afectando o perfil de segurança e de eficácia.^[16]

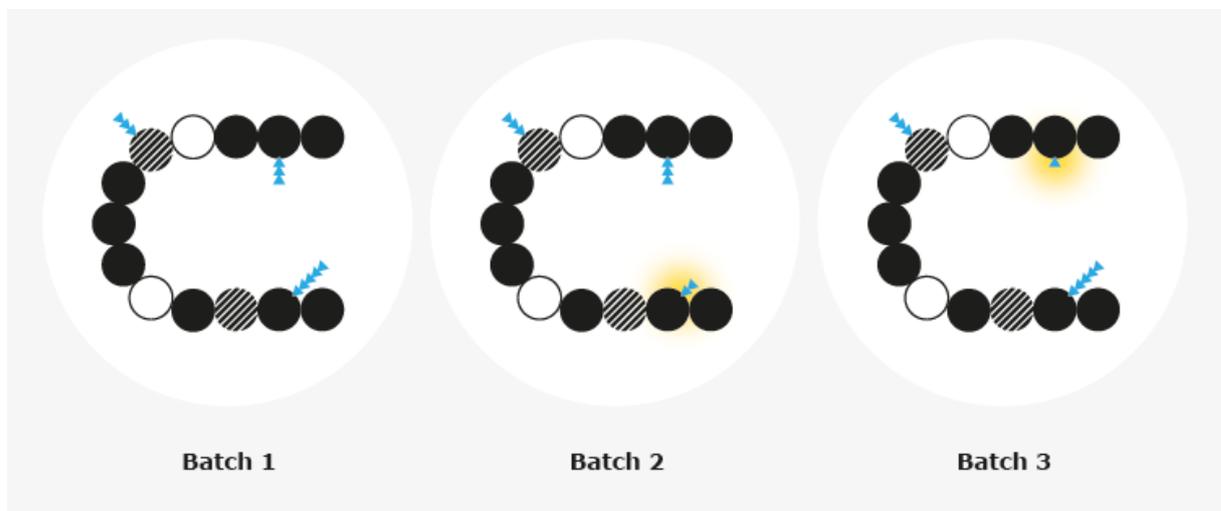


Figura I⁴: Variabilidade inter-lotes do mesmo medicamento biológico (adaptado^[17]).

⁴ **Legenda da Figura I:** Lotes consecutivos do mesmo biológico apresentam um pequeno grau de variabilidade (representando pelo sombreado amarelo). Os aminoácidos (representados por círculos), a estrutura tridimensional e a atividade biológica da proteína mantêm-se, apesar das pequenas diferenças entre as cadeias de açúcar (Glicosilação – representada triângulos).

Fonte: “Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals”, EMA 2017.

3. Medicamentos Biossimilares

De acordo com a EMA, um medicamento biológico similar, designado genericamente por biossimilar é “*um medicamento biológico que contém uma versão da substância ativa do biológico original, ao qual já foi concedida uma AIM e cuja patente de direitos de exclusividade já expirou*”. A similaridade com o biológico original, em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia, tem de ser bem estabelecida com base no exercício de comparabilidade.^[18] Os biossimilares contêm uma versão do princípio ativo do biológico de referência e estão destinados a serem utilizados na terapêutica da(s) mesma(s) doença(s), com a mesma formulação farmacêutica, dose e via de administração.^[8]

A sua produção e controlo devem ser feitos em concordância com os requisitos estabelecidos nas *Guidelines* emitidas pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH - do inglês *International Conference of Harmonisation*) sobre a Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Produtos Farmacêuticos para uso Humano e pelo CHMP, de acordo com as Boas Práticas de Fabrico.^[7]

O fabricante do MB começa por identificar e definir as principais características moleculares e os atributos de qualidade do medicamento biológico de referência (MBR), utilizando diferentes lotes e métodos analíticos altamente sensíveis.^[4] Esta informação é depois utilizada para reverter a engenharia do processo de desenvolvimento do produto de referência (pois muitos detalhes de propriedade não estão disponíveis para o fabricante do biossimilar), para estabelecer o sistema de expressão proteica, o *scale-up*, processos de purificação, formulação e acondicionamento.^{[5][10]} O designado *Quality Target Product Profile* (QTPP) é o conjunto de informações científicas disponíveis sobre o biológico original, que servirão de base ao desenvolvimento do biossimilar. É um perfil de especificações com impacto direto na qualidade, segurança e eficácia terapêuticas.^[19]

Ao longo de todo o processo de desenvolvimento são realizados inúmeros ensaios bioanalíticos com vista a garantir a máxima similaridade com o produto. Se forem detetadas diferenças substanciais todas as etapas de fabrico são revistas e modificadas em conformidade.^{[1][7]} Apesar de se esperar que o biossimilar não apresente diferenças clínicas significativas em relação ao biológico original, os diferentes processos de produção podem conduzir a pequenas variabilidades inter-lotes (sobretudo devidas ao padrão de glicosilação das proteínas e à estabilidade do produto).^[20] Esta heterogeneidade pode ainda dever-se às células hospedeiras, vetores virais usados na transferência, condições de crescimento das

células, fermentação, processos de purificação, e acondicionamento. Todos os materiais e procedimentos introduzem variabilidade. O seu processo de produção é único, razão pela qual a indústria biofarmacêutica afirma que “*the product is the process*”.^{[2][21]}

Contudo, muito se tem discutido acerca da heterogeneidade dos biossimilares. Alguns especialistas defendem a teoria de que os próprios medicamentos biológicos originais sofrem pequenas alterações ao longo do tempo, tornando-se biossimilares deles mesmos.^[22] No lado oposto da questão, peritos entendem que tal não é verdade. No decurso de uma alteração do processo de fabrico de um biológico original são conhecidas todas as informações proprietárias, todo o histórico, processo de desenvolvimento e produção, pelo que as mudanças podem ser conduzidas utilizando métodos rigorosamente controlados. O que não se verifica na produção de um biossimilar, sendo necessário usar engenharia reversa, devido à lacuna de conhecimento inerente aos direitos de propriedade.^[5]

Não obstante, inúmeros ensaios clínicos a longo prazo e programas de vigilância pós- AIM têm demonstrado que, apesar das alterações *minor* verificadas, a sua *performance* clínica, eficácia e segurança se têm mantido estáveis ao longo dos anos.^[23]

4. Medicamentos Biossimilares e Genéricos: O que os distingue?

Embora pareça lógico e compreensível a comparação entre os biossimilares e os genéricos, o MB não é considerado um genérico do MBR. Um medicamento genérico é autorizado se se comprovar quimicamente idêntico ao medicamento de referência, bioequivalente e com farmacocinética comparável.^[9] Contudo, num MB tal não é possível devido ao seu peso molecular, à sua estrutura tridimensional, à variabilidade natural intrínseca, à sua instabilidade e à complexidade do processo de desenvolvimento e fabrico.^[24]

Apesar de as pequenas moléculas oriundas de síntese química terem de demonstrar equivalência farmacêutica (ex: substâncias ativas idênticas) e bioequivalência (ex: comparável farmacocinética), não requerem estudos clínicos formais respeitantes à eficácia e segurança.^[5] Tal não se aplica aos biossimilares, que têm de ser submetidos a ensaios clínicos de Fase I (estudos de PK/PD) e de Fase III (numa indicação representativa “sensível”).

Outro dos fatores que os distingue é o potencial de causar uma resposta imunológica, que está aumentado nos biológicos similares.^[21] Além disso, estes últimos são extremamente sensíveis ao processo de fabrico, tornando-os mais difíceis de caracterizar e de produzir relativamente às pequenas moléculas provenientes de síntese química.^[23]

Um dos parâmetros que também os discrimina é o tempo de desenvolvimento e

consequentemente o diferencial de preço. Enquanto que o desenvolvimento de um medicamento genérico ronda os 3 anos, este período aumenta para 6 a 9 anos no caso de um biossimilar.^[25]

Comparativamente aos genéricos, os MB enfrentam inúmeras barreiras regulamentares prévias à sua aprovação.^[14] As suas vias regulamentares requerem um maior número de dados científicos e considerações adicionais ao nível da imunogenicidade e do impacto do processo de fabrico.^[26]

Ao nível do *dossier* de registo, aquando da submissão de pedido de AIM, o do biossimilar é bem mais complexo do que o do medicamento genérico. Ambos requerem os módulos 1 (informações administrativas), 2 (resumo e visão geral dos estudos de qualidade, clínicos e não clínicos) e 3 (qualidade) completos. No caso dos medicamentos biossimilares, o requerente do pedido tem de submeter adicionalmente o exercício de comparabilidade para os módulos 3, 4 (relatórios dos estudos não clínicos) e 5 (relatórios dos estudos clínicos), enquanto que no caso dos genéricos, o módulo 4 é omitido e o módulo 5 é substituído pelos estudos de bioequivalência.^[27]

5. Enquadramento Regulamentar

Como os biossimilares não são cópias dos biológicos originais, o seu desenvolvimento e aprovação são pautados por vias regulamentares exclusivas.^[25] A EMA foi a primeira agência regulamentar a adotar na legislação, em 2004, o conceito de biossimilar. O enquadramento regulamentar específico entrou em vigor em 2005, e o primeiro biossimilar (Omnitrope™ propriedade do Titular de Autorização no Mercado - TAIM - Sandoz GmbH) foi aprovado em 2006.

A recomendação para a sua aprovação é uma competência da EMA (através de um PC, assim como para os biológicos de referência). Uma vez autorizados, compete à Autoridade Competente (AC) Nacional de cada EM estabelecer as orientações e os procedimentos que assegurem uma prescrição, dispensa e uso seguro destes medicamentos.

A AIM de um biossimilar tem por base uma avaliação regulamentar na qual o requerente demonstrou detalhadamente a estratégia usada para comprovar a existência de similaridade entre o seu produto e o de referência, através dos métodos estabelecidos nas “*orientações científicas sobre medicamentos biossimilares*” específicas do CHMP da EMA.^{[16][21]}

Em suma, o seu processo de desenvolvimento deve apoiar-se numa abordagem regulamentar *caso-a-caso*, totalmente baseada na evidência científica.^[28]

- Robusta análise físico-química (atributos de qualidade);
- Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica;
- Estudos clínicos limitados;
- Caracterização ao nível da imunogenicidade;
- Deve ser demonstrada a *performance* e consistência do processo de fabrico *per si*.

5.1. Conteúdo do *Dossier* de Registo

O pedido de AIM para um biológico similar é efectuado através de um procedimento centralizado e resumido.^[27]

Note-se que no momento da submissão do pedido de atribuição de AIM, o período de exclusividade de dados para o medicamento biológico de referência tem de ter expirado, por forma a permitir que o requerente do pedido de AIM para o medicamento bioequivalente faça menção ao *dossier* de registo do biológico de referência. O medicamento escolhido como referência tem de possuir uma AIM num EM há pelo menos oito anos, o que está de acordo com o que veicula do Artigo 6º da Diretiva 2001/83/CE (consultar Anexo I).

De acordo com a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001⁵ [29] e com o Regulamento N.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 [12], o requerente de AIM tem de submeter a documentação completa respeitante aos parâmetros de qualidade (Módulo 3 completo do *Common Technical Document* - CTD), de demonstração da evidência de bioequivalência e os resultados dos estudos não clínicos e clínicos. Para que o procedimento de registo possa ser resumido (não incluindo os estudos completos de toxicidade e ensaios clínicos, módulo 4 e 5 respetivamente), o bioequivalente tem de ter como suporte um medicamento biológico de referência, com estudos bem estabelecidos.^[27]

O pedido de AIM para o bioequivalente faz menção ao *dossier* de registo do biológico original, do qual constam todos os dados científicos inerentes à qualidade, resultados de estudos não-clínicos e clínicos.

O seu *dossier* de registo, tem por base os Ensaios Analíticos - estudos mais extensos, seguindo-se os Estudos Não-Clínicos, PK/PD e por último os Ensaios Clínicos - estudos pouco extensos (realizando-se sobretudo em indicações terapêuticas - IT- sensíveis).^[30] O pedido de AIM deve ser acompanhado por um *dossier* contendo os dados requeridos, apresentados e estruturados sob a forma padronizada de CTD.^[27] Este está organizado em

⁵ **Diretiva 2001/83/CE** que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.

cinco módulos, sendo que a tipologia e a quantidade de dados científicos adicionais devem ser avaliados numa estratégia *caso-a-caso* e devem cumprir os requisitos enunciados no Anexo I da Diretiva 2001/83/CE.^{[21][27][29]}

O Módulo 1 é constituído pelas informações administrativas específicas. Contém o índice geral, o formulário do pedido, o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem, o Folheto Informativo, as informações dos peritos e os requisitos adicionais. O requerente deve submeter no submódulo 1.5.2. um documento conciso que resuma os fundamentos e evidências utilizados para demonstrar que o produto para o qual o pedido foi submetido se trata, efetivamente, de um medicamento biológico similar.

Já o Módulo 2 é relativo ao resumo e à visão geral dos estudos de qualidade, não-clínicos e clínicos. Contém o índice do CTD, a introdução, o sumário geral da qualidade, a avaliação crítica pré-clínica e clínica, o sumário pré-clínico e clínico.

O Módulo 3 é o mais relevante e importante no desenvolvimento de um medicamento biossimilar. Diz respeito à evidência da qualidade (química, farmacêutica e biológica).^[27] O requerente tem de submeter o módulo completo e adicionalmente a demonstração do exercício da comparabilidade. Inclui toda a documentação técnica respeitante quer à substância ativa (submódulo 3.2.S.) quer ao produto acabado (submódulo 3.2.P.). Concernente ao Módulo 4 - Relatórios dos Estudos Não-Clínicos - este é um módulo resumido. É composto pelos relatórios dos estudos de farmacologia, farmacocinética e toxicologia.

Por último, o Módulo 5 - Relatórios dos Estudos Clínicos - é também ele resumido. Pode incluir os relatórios dos estudos biofarmacêuticos, relacionados com farmacocinética usando biomateriais humanos, PK/PD, eficácia e segurança, experiência pós-comercialização, formulários com relato de ocorrências e lista individual de doentes.^{[29]-[31]}

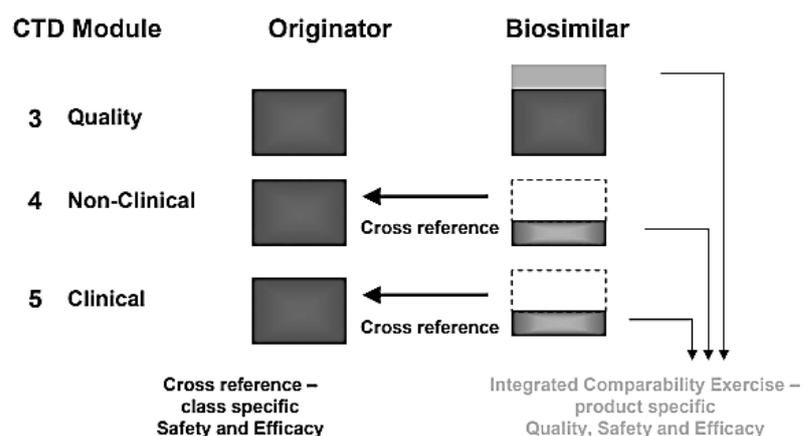


Figura 2⁶: Requisitos do *Dossier* de Registo de um biossimilar (adaptado^[32]).

5.2. *Guidelines* específicas da EMA para as diferentes classes de Biossimilares

Sendo a EMA pioneira no estabelecimento de um enquadramento regulamentar robusto e específico para os medicamentos biossimilares, desenvolveu em cooperação com o CHMP, com o *Biotechnology Working Party* (BWP) e com o *Biosimilar Medicinal Products Working Party* (BMPWP), um conjunto de *Guidelines* no âmbito do desenvolvimento, produção, controlo e regulamentação deste tipo de medicamentos. Como são aplicáveis os mesmos requisitos de qualidade aos MB e aos MBR alguns destes documentos de orientação são viáveis para ambas as classes.^[3]

Estas *Guidelines*, altamente rigorosas, asseguraram que a inerente variabilidade dos biossimilares não afeta o seu padrão de qualidade, segurança e eficácia, quando comparado com o biológico original.^{[1][33]}

As *guidelines* estão estruturadas de forma hierárquica.

No topo existe uma diretriz que abrange todos os princípios gerais relevantes para os biológicos similares^[34], cuja finalidade é a introdução do conceito de biossimilar e a disponibilização da informação relevante, que o requerente deve submeter, para sustentar a reivindicação de biossimilaridade com o medicamento original.^[31]

No segundo patamar existem duas *Guidelines* gerais respeitantes aos biossimilares contendo proteínas como substâncias ativas: uma relativa às questões de qualidade^[35] e outra relativa

⁶ **Legenda da Figura 2:** O *dossier* de registo de um biossimilar requer menos dados do que o seu biológico de referência, sobretudo ao nível do módulo 4 e 5 do CTD. Contudo, é necessário, adicionalmente, a demonstração do exercício de comparabilidade.

Fonte: “*EU Biosimilar regulatory framework – Non-Clinical and Clinical Aspects III*”, EMA, abril 2011.

às questões clínicas e não clínicas.^{[27][36]} Do documento respeitante às questões de qualidade constam os requisitos inerentes ao processo de fabrico, métodos analíticos para estabelecimento da comparabilidade, caracterização físico-química e biológica, entre outros. Do documento relativo às questões não clínicas e clínicas estão enunciados parâmetros como a avaliação farmacotoxicológica, PK/PD, estudos de eficácia e de segurança, incluindo a avaliação do perfil de imunogenicidade.

Existe ainda uma *Guideline* direcionada para as questões inerentes ao perfil de imunogenicidade, da qual constam os fatores que afetam a capacidade do biossimilar para desencadear uma resposta imunológica (potenciais consequências dessa resposta, ensaios a realizar e respectiva interpretação) e os critérios para a implementação de um Plano de Gestão do Risco (PGR).^[37]

Na base existem um conjunto de documentos de orientação específicos para cada classe de produtos das quais constam os requisitos clínicos e não clínicos.^{[38]-[45]}

Tabela I7: *Guidelines* estabelecidas pela EMA para os medicamentos biossimilares.

Guideline “Medicamentos Biológicos Similares”							
Guideline de MB contendo proteínas - derivadas de biotecnologia - como substâncias ativas							
Questões de Qualidade				Questões Clínicas e Não Clínicas			
Guidelines específicas para classes de MB							
Eritropoietinas Recombinantes	Heparinas de Baixo Peso Molecular	Interferão β	Anticorpos Monoclonais	Somatropina	Insulina Humana Recombinante e Análogos de Insulina	GCSF ⁸ Recombinante	Hormona Estimuladora Folicular

Todos os documentos de orientação providenciam assistência aos fabricantes e às entidades reguladoras para desenvolver e avaliar, respetivamente, diferentes classes de biossimilares.^[7] É ainda importante referir que estas *Guidelines* são revistas, atualizadas e aperfeiçoadas periodicamente, em conformidade com a evolução e o progresso científico.

⁷ **Legenda da Tabela I:** As diretrizes estabelecidas pela EMA para o desenvolvimento de medicamentos biossimilares encontram-se categorizadas por abrangência: no topo encontram-se as *Guidelines* gerais e na base as *Guidelines* específicas para cada classe de medicamentos biológicos similares.

⁸ GCSF: Factor Estimulante de Colónias de Granulócitos.

O enquadramento regulamentar ao nível da UE encontra-se em incessante evolução e apresenta um dinamismo muito próprio. Tal pode ser demonstrado na figura abaixo mencionada.

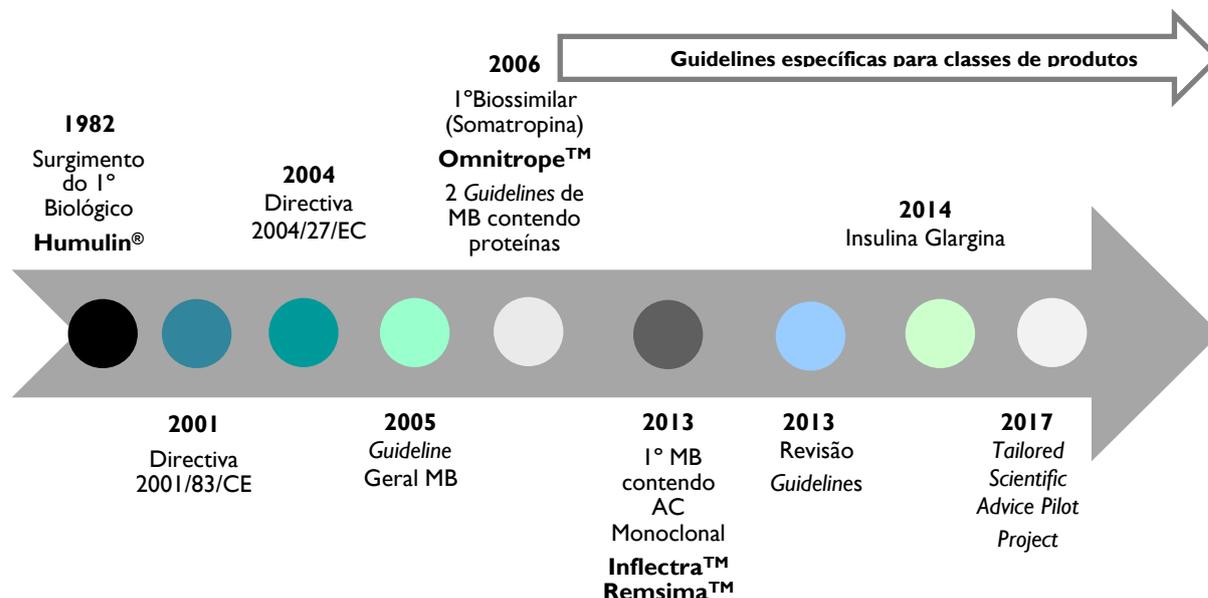


Figura 3⁹: Evolução cronológica do enquadramento regulamentar dos biossimilares na UE.

Adicionalmente, ao nível global, a Organização Mundial de Saúde (OMS), enunciou um conjunto de documentos de orientação respeitantes à qualidade, segurança e eficácia dos produtos produzidos com base na tecnologia de DNA recombinante.^[46]

6. Desenvolvimento de um Biossimilar

6.1. Demonstração da Biossimilaridade

O princípio orientador do desenvolvimento de um biossimilar é o exercício da comparabilidade em relação ao medicamento biológico original, na mesma formulação farmacêutica, dose, via de administração e para a mesma indicação terapêutica. Por forma a garantir que os elevados padrões de qualidade, eficácia e segurança previamente atribuídos para o biológico de referência se mantêm para o biossimilar.^{[25][28][31]}

A ICH define “comparável” como o *concluir da evidência que os produtos têm uma qualidade altamente similar antes e depois do processo de fabrico, sem impacto adverso na segurança,*

⁹ **Legenda da Figura 3:** O enquadramento regulamentar dos medicamentos biológicos foi objeto de uma sucessão gradual de alterações, com especificação das diretrizes, em concordância com a evolução científica.

eficácia ou imunogenicidade.

O desenvolvimento do biológico similar dá mais ênfase aos estudos analíticos em detrimento dos estudos clínicos. O seu desenvolvimento tem fundamento em técnicas analíticas de última geração, o mais exaustivas possíveis, permitindo a caracterização quer do biossimilar quer do seu biológico de referência.^[5] A extensão e a natureza dos estudos não clínicos *in vivo* e dos estudos clínicos a serem realizados dependem da evidência científica obtida nos passos anteriores, incluindo a robustez dos resultados físico-químicos, biológicos e resultados dos testes clínicos *in vitro*.^[16] Como mencionado anteriormente, apesar de os biossimilares apresentarem uma grande similaridade em relação ao seu biológico original, podem exibir pequenas diferenças, sobretudo ao nível das modificações pós-tradução (glicosilação, metilação, acetilação, fosforilação, entre outras).^[17] O princípio é a demonstração da imutabilidade da PK/PD, eficácia e segurança, a despeito de se verificarem pequenas alterações.

É ainda importante salientar que o TAIM pode introduzir alterações no processo de fabrico pós-AIM, por exemplo, para melhorar a qualidade do produto e o rendimento do processo, para melhorar a eficiência e a confiabilidade no processo de produção. Dependendo do grau e da extensão da alteração do processo, podem ser necessárias avaliações não clínicas e clínicas adicionais.^[10]

6.1.1. Comparabilidade da Qualidade

O exercício da comparabilidade é sequencial. A primeira etapa é respeitante à demonstração da comparabilidade físico-química e biológica. Não é expectável que os atributos de qualidade do biossimilar sejam, na íntegra, iguais aos do biológico de referência, pelo que sempre que existam diferenças quantitativas e/ou qualitativas, estas devem ser devidamente justificadas. Por forma a garantir que a sua *performance* não é modificada.^[47]

Esta faz-se através de estudos *in vitro* que comparam a estrutura da proteína e a sua função biológica. Uma vez assegurada a comparabilidade em termos dos atributos de qualidade, o biossimilar deve apresentar, adicionalmente, comparabilidade em termos de segurança e eficácia terapêutica.^[48]

6.1.2. Comparabilidade Não Clínica

A segunda etapa diz respeito aos estudos comparativos não clínicos.

A partir do momento em que se obtêm bons resultados do ponto de vista analítico e de qualidade, mais ínfimas serão as incertezas e mais direcionados serão os estudos não clínicos

e clínicos.^{[22][49]}

Os estudos não clínicos têm como objetivo demonstrar que o biossimilar em estudo tem farmacodinâmica e toxicidade comparável ao medicamento de referência.^[5] Incluem estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos *in vitro* (interação com receptores ou ensaios baseados em culturas celulares) e/ou *in vivo* (baseados nos efeitos farmacodinâmicos e na toxicidade).^[25] Estes últimos só são efectuados se não existirem modelos *in vitro* adequados.

6.1.3. Comparabilidade Clínica

A terceira etapa alude aos estudos clínicos em humanos. Estes não são conduzidos para demonstrar a segurança e eficácia nos doentes, são concebidos para confirmar a biossimilaridade e para tornar claro qualquer parâmetro que não tenha ficado esclarecido nos ensaios anteriores.^[50] O fim que se pretende atingir é o descartar de todas as potenciais diferenças que possam afetar a farmacocinética, segurança e eficácia, abrangendo o perfil de imunogenicidade.^[15] Os estudos devem ser conduzidos numa população homogénea e sensível e deve ser estabelecido um *endpoint* também ele sensível.^[17] A extensão e o *scope* do programa clínico dependem dos dados científicos gerados nos estudos anteriores (analíticos e não-clínicos).^[5]

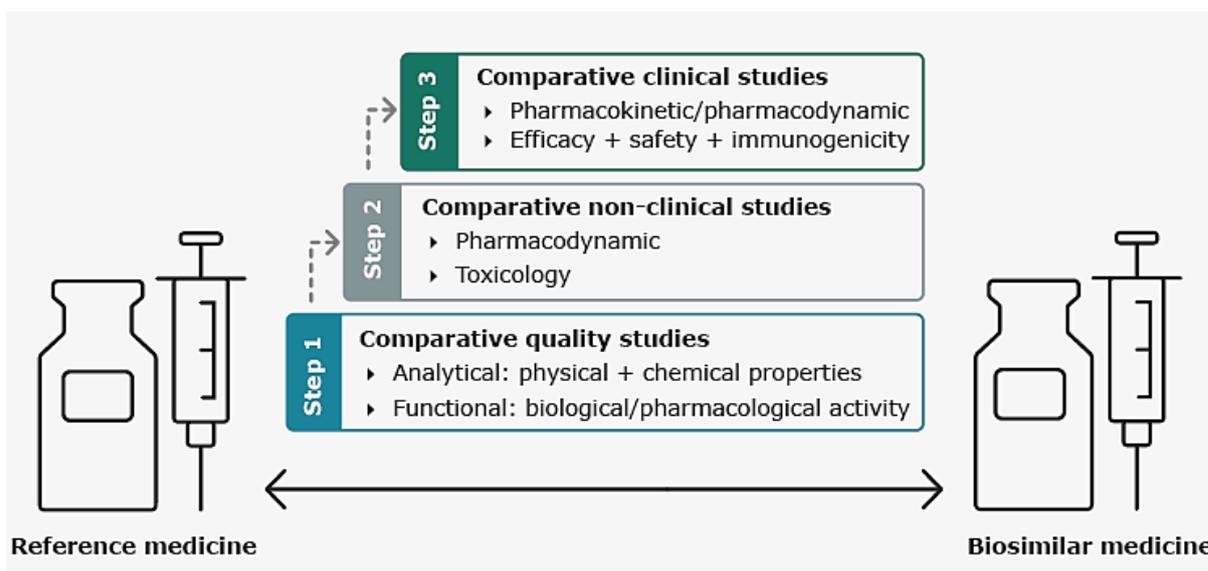


Figura 4¹⁰: Desenvolvimento de um biossimilar (adaptado^[17]).

¹⁰ **Legenda da Figura 4:** O processo de desenvolvimento de um biossimilar é baseado no exercício de comparabilidade com o biológico original e progride de forma gradual. Primeiramente são realizados os estudos de qualidade, seguindo-se os estudos não clínicos e por último os estudos clínicos. Fonte: "Biossimilars in EU - Information guide for healthcare professionals", EMA 2017.

Alguns dos biossimilares aprovados na UE, exibem diferentes perfis físico-químicos ou de imunogenicidade, quando comparados com os respetivos produtos inovadores. Contudo, estas divergências não exercem influência na sua segurança e eficácia. Todavia, estas evidências clínicas inesperadas, destacam um ponto fulcral: os estudos clínicos constituem um aspecto crítico no desenvolvimento e avaliação de um biossimilar, permitindo detectar diferenças clínicas entre moléculas estruturalmente relacionadas.^[10]

6.2. Plano de Gestão do Risco

A avaliação da segurança de um biossimilar, durante o seu período de desenvolvimento, é limitada. Devido à rara ocorrência de efeitos adversos graves no período durante o qual se realizam os estudos clínicos pré-AIM.^[49]

É mandatório, aquando da submissão do procedimento de autorização, que o requerente submeta um PGR e um plano de farmacovigilância completo pós-AIM. Ambos em concordância com os parâmetros constantes da legislação vigente.

De acordo com o enunciado pela EMA, um PGR diz respeito a “*um conjunto de atividades e intervenções de farmacovigilância delineadas com o objetivo de identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar riscos relacionados com os medicamentos, e avaliar a efetividade dessas mesmas intervenções*”.

Este plano inclui ainda a avaliação da imunogenicidade, sendo esta a avaliação da capacidade do medicamento para desencadear uma resposta imune indesejada do organismo, que poderá não ter qualquer efeito clínico, poderá originar um efeito sub-terapêutico ou, em situações raras, poderá levar a uma reação adversa muito grave.^[25] Este é um parâmetro que se mantém relativamente difícil de prever, dada a insuficiente informação científica neste âmbito.^[10] Além disso, é difícil de antecipar dado que a natureza da resposta imunológica depende de inúmeros fatores, designadamente das características intrínsecas do produto (como por exemplo alterações durante o acondicionamento, com agregação da proteína e alteração da distribuição tecidual), da terapêutica (por exemplo vias de administração distintas), de fatores relacionados com o doente e com a patologia em questão (como a idade, co-morbilidades, sistema imunológico), entre outros.

Os principais requisitos a cumprir e as orientações a seguir encontram-se dispostas na *Guideline* relativa às Boas Práticas de Farmacovigilância.^[37]

O PGR deve compreender:

- Avaliação de segurança: efeitos adversos raros, efeitos adversos graves, eventos descritos e previsíveis (fundamentados no perfil farmacológico, no mecanismo de ação e na experiência adquirida com o biológico de referência);
- Avaliação rigorosa dos dados inerentes ao perfil de imunogenicidade;
- Rastreabilidade clara e inequívoca do produto que leva ao efeito adverso (seja ele o biossimilar ou o biológico original);
- Identificação, monitorização, minimização e comunicação do risco.

Sendo assim, o PGR tem como principal objetivo o reunir do máximo de informações adicionais, o mais cedo possível, por forma a caracterizar pormenorizadamente o perfil de risco, com o propósito de assegurar o uso efetivo e seguro do biossimilar.

Do PGR estão excluídos os requisitos relacionados com estudos toxicológicos rotineiros, designadamente segurança farmacológica, toxicologia da reprodução, mutagenicidade, carcinogenicidade, a não ser que estes sejam indicados pela EMA.^[25]

O sistema europeu de farmacovigilância deve evoluir no sentido de assegurar a segurança ao longo de todo o ciclo terapêutico dos medicamentos biossimilares^[51], o que está de acordo com o Regulamento N.º 1394/2007¹¹ de 13 de novembro.^[12] Além disso, o uso seguro destes medicamentos pode ser melhorado através de uma maior coordenação, articulação e comunicação entre a EMA e as AC(s) de cada EM.

Existem ainda medicamentos biossimilares que têm, de acordo com o estipulado pela EMA, de ser submetidos a uma monitorização adicional (consultar Anexo 2). Estão sujeitos, além da submissão do PGR, à apresentação de Relatórios Periódicos de Segurança (PSUR).

Em resumo, os biossimilares assentam num desenvolvimento *caso-a-caso*, num plano de farmacovigilância contínuo, em estudos clínicos *head-to-head* e em resultados e evidências reais (decorrentes do seu uso clínico) para estabelecer o seu benefício/risco a longo prazo.^[15]

É ainda de salientar que, nos últimos 11 anos desde a aprovação do primeiro biossimilar, o sistema de monitorização da EMA não identificou qualquer diferença significativa relevante na natureza, severidade ou frequência de efeitos adversos entre estes e os seus respetivos medicamentos biológicos de referência.

¹¹ **Regulamento N.º 1394/2007** que abrange todo o ciclo de vida do biológico similar, desde a origem das células recombinantes e das matérias-primas até à sua utilização por parte do doente. Garantindo a máxima segurança e rastreabilidade.

6.3. Extrapolação de Indicações Terapêuticas

Se for demonstrada a elevada similaridade entre o biossimilar e o seu biológico de referência e se estes são comparáveis em termos de qualidade, segurança e eficácia numa IT, os dados podem ser extrapolados para outras IT já aprovadas para o biológico original. A extrapolação é então suportada por toda a evidência científica adquirida nos estudos de comparabilidade.

Muitos especialistas concordam que o facto de o biossimilar ser eficaz numa IT, pode não significar que seja necessariamente eficaz para outra IT para a qual o medicamento original foi inicialmente aprovado.^[52]

De acordo com os parâmetros pré-estabelecidos pela EMA, para que haja a extrapolação de IT, os seguintes critérios devem ser cumpridos:

- O mecanismo de ação do biológico original tem de ser o mesmo para todas as IT sujeitas a extrapolação;
- Os estudos comparativos e de equivalência têm de ser realizados na IT mais sensível;
- A IT mais sensível deve ser idealmente a que produz diferenças clinicamente relevantes, em termos de eficácia terapêutica e imunogenicidade.^[53]

É ainda de referir que, de acordo com as agências regulamentares, a extrapolação deve ser abordada numa base *caso-a-caso*.

6.4. Intercambialidade, Switching e Substituição Automática

A *intercambialidade*, a troca (do inglês *switching*) e a substituição automática são da responsabilidade de cada EM, seguindo as diretrizes enunciadas por cada AC Nacional, razão pela qual a EMA não estabelece quaisquer recomendações neste âmbito. A EMA apenas enuncia que tal decisão deve ter como princípio orientador a opinião de um profissional de saúde qualificado e especializado.^[25]

A *intercambialidade* diz respeito à possibilidade de trocar entre outro medicamento biológico que se espera que tenha o mesmo efeito terapêutico. Podendo ocorrer através da troca de um medicamento biológico original pelo biossimilar respetivo (ou *vice-versa*), ou através da troca entre dois biossimilares pertencentes ao mesmo grupo terapêutico. Isto pode ser feito através:

- *Switching*: o prescritor decide efetuar a troca por outro medicamento biológico com o mesmo efeito clínico.^[15]
- Substituição Automática: dispensa de um medicamento biológico em vez do prescrito, ao nível da farmácia, desde que este seja intercambiável e equivalente, sem conhecimento ou consentimento do médico prescritor.^[17]

A prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI) ou INN (do inglês *International Nonproprietary Name*) é mandatória em alguns países da UE e permite a *intercambialidade*, o que dá lugar à dispensa do biológico original ou do bioequivalente sem distinção. Esta tem de ser baseada em evidências científicas, adicionando clareza à prática clínica.^[51]

Apesar dos esforços em contrário, no momento não existe consenso em todos os EMs, sobretudo ao nível da substituição automática. A maioria dos profissionais de saúde opõe-se a esta prática. Esta decisão baseia-se na dificuldade da rastreabilidade e na insegurança inerente à alternância entre biológicos, não sendo ainda totalmente conhecidas as potenciais consequências que poderão advir desta decisão, seja ao nível da segurança, impacto na eficácia do tratamento ou incremento no risco de imunogenicidade.

Com a emergência dos bioequivalentes e a controvérsia inerente ao seu uso os EMs vão ter de reavaliar os parâmetros, resultando numa harmonização conjunta.

O *switch* terapêutico não ocorrerá de imediato para medicamentos bioequivalentes com indicação terapêutica para doenças crónicas, devido ao aumento do potencial de imunogenicidade decorrente da alternância entre biológicos. Porém, nos doentes recém-diagnosticados, se estes iniciarem imediatamente a terapêutica com biológicos similares permanecerão com o mesmo medicamento. O que aumenta a taxa de utilização e a quota de mercado dos medicamentos bioequivalentes.

No âmbito Nacional, o Infarmed, através do seu órgão consultivo, a *Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica* (CNFT), publicou um documento de orientação direcionado aos prescritores onde é recomendado optar, sempre que possível, por substâncias ativas que disponham de medicamentos bioequivalentes. Além disso, sempre que um doente inicie uma terapêutica biológica, no caso de existir bioequivalente, deve ser sempre disponibilizado ao doente o biológico mais acessível, em todas as IT para as quais este estiver aprovado. Por forma a garantir a rastreabilidade (no caso de reação adversa), deve ser mantido o mesmo biológico e não deve ser mudada a terapêutica, salvaguardando o período necessário àquela rastreabilidade.^[54] Razão pela qual não é recomendável a alternância entre biológicos, devido ao risco de segurança, potencial de imunogenicidade e perda de eficácia terapêutica.

7. Estado atual dos Medicamentos Biossimilares na Europa

Sempre que a um medicamento biossimilar é concedida a AIM, a EMA disponibiliza um conjunto de informações públicas, sob a forma de um Relatório de Avaliação Pública Europeu (EPAR - do inglês *European Public Assessment Report*). Deste constam o Folheto Informativo, o Resumo das Características do Medicamento e a Área Terapêutica abrangida. Começando por falar em números, até à data de 31 de agosto de 2017, tinham sido aprovados 35 biossimilares, 2 tinham sido recusados pela EMA e 3 tinham sido retirados pelo TAIM após a sua aprovação (consultar Anexos 2 e 3).^{[55][56]}

O aumento da procura de medicamentos biológicos, o seu sucesso clínico, o aproximar da queda de patente/perda de exclusividade de dados para biológicos originais importantes (como os anticorpos monoclonais e os análogos da insulina) e a necessidade de redução dos gastos nos SNS, conduzem-nos ao advento dos biossimilares.^[23]

Através da classificação do mercado atual, podemos identificar as principais tendências no mercado biofarmacêutico europeu, em termos de células hospedeiras, tipos de moléculas produzidas e áreas terapêuticas-alvo.^[13]

Brevemente entrará no mercado mais um medicamento biossimilar, ao qual o CHMP atribuiu um parecer positivo no decurso da sua avaliação, tratando-se de uma Insulina Lispro.^[57]

Até ao mesmo período anteriormente mencionado, estavam em avaliação 15 medicamentos biossimilares, sendo que 11 diziam respeito a anticorpos monoclonais. Tais números evidenciam a clara prospeção de que o mercado dos biossimilares estará dirigido para os anticorpos monoclonais.^[58]

8. Tailored scientific advice pilot project

A EMA lançou, em fevereiro de 2017, um projeto pioneiro e personalizado de aconselhamento científico, de forma a apoiar o desenvolvimento de novos medicamentos biossimilares.

O principal objetivo é auxiliar a Indústria Farmacêutica nos estudos a efetuar com base numa revisão dos dados de qualidade, analíticos e funcionais que já se encontram disponíveis. Este projeto abrange todos os medicamentos biossimilares e inclui uma reunião de pré-apresentação com a finalidade de rever a adequação de todos os dados. Os requerentes do pedido devem providenciar uma visão geral de todo o

desenvolvimento, incluindo todas as questões relacionadas com o exercício de comparabilidade entre o biossimilar e o biológico de referência, das quais fazem parte os parâmetros de qualidade, desenvolvimento clínico e/ou não clínico. Permitindo ao *Scientific Advice Working Party (SAWP)*¹² providenciar todo o aconselhamento apropriado para os passos seguintes inerentes ao seu desenvolvimento.

Este projeto decorrerá até que estejam completos seis pedidos de aconselhamento científico, com um máximo de um conselho científico aceite por mês. Após a sua conclusão, a EMA irá analisar e avaliar os resultados.

O surgimento deste procedimento de aconselhamento só vem enfatizar a importância de um maior conhecimento e apoio científico, para que os fabricantes de biossimilares consigam cumprir todos os requisitos estabelecidos na legislação. Desta forma, o processo de obtenção de AIM é agilizado, tornando-se mais célere, com uma entrada mais rápida no mercado, alargando o leque de opções terapêuticas disponíveis.

9. Importância dos Biossimilares nas doenças *life-threatening* e na diminuição dos custos dos Serviços de Saúde

A maioria dos medicamentos biológicos é de utilização exclusiva em meio hospitalar, estando abrangidos por uma panóplia de despachos e portarias que asseguram a sua comparticipação a 100% pelo SNS.

Inúmeros doentes já beneficiaram de terapêuticas com medicamentos biológicos aprovados para doenças debilitantes ou *life-threatening*, como o cancro, as doenças auto-imunes, a artrite reumatóide, a psoríase, a doença de *Chron*, as deficiências hormonais, a *diabetes mellitus*, entre outras, com resultados positivos ao nível da qualidade de vida e da redução da taxa de mortalidade. Devido ao complexo e dispendioso processo de desenvolvimento e fabrico e ao seu valor terapêutico, muitas vezes único, os medicamentos biológicos têm um custo muito elevado, comparativamente aos medicamentos obtidos através de síntese química.^[2]

Inclusivamente, os biológicos originais aquando da sua entrada no mercado não tinham qualquer concorrente direto, tornando o seu custo unitário muito elevado, o que restringiu o seu acesso para a maioria dos doentes.^[16] Com a recente e iminente queda de patentes, o

¹² Grupo de trabalho multidisciplinar e permanente da EMA que providencia aconselhamento científico e assistência protocolar respeitante aos medicamentos de uso humano. Com o objetivo de facilitar o acesso atempado a medicamentos seguros e eficazes, por otimização da pesquisa e desenvolvimento, o que torna o processo de obtenção de AIM mais célere.

interesse no segmento de mercado dos biossimilares cresceu exponencialmente. Altamente similares aos seus biológicos de referência, oferecem o potencial de redução dos custos inerentes à sua prescrição enquanto providenciam cuidados equivalentes.^[59] Como têm um custo mais baixo, podem conduzir a poupanças significativas para os SNS, facilitando o acesso precoce dos doentes a estas terapias e permitindo uma alocação dos limitados e escassos recursos dos serviços de saúde a outras áreas, com racionalização dos recursos financeiros e maior investimento na inovação.^[60] Estima-se que conduzam a uma poupança de 11,8 (baixa penetração e mínima redução do preço) a 33,4 mil milhões de euros (rápida penetração e máxima redução do preço) entre 2007 e 2020 ao nível da UE e 44,2 mil milhões de dólares entre 2014 e 2024 ao nível dos Estados Unidos da América (EUA).^[61] Tornando-se num dos segmentos mais dinâmicos e promissores da Indústria Farmacêutica.^[62]

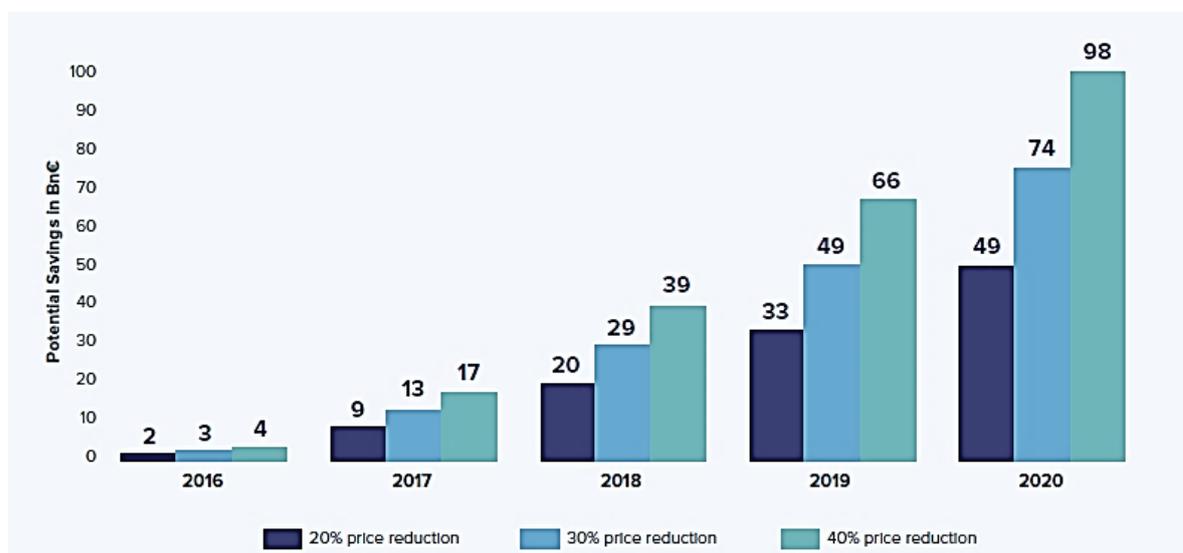


Figura 5¹³: Potenciais poupanças decorrentes do uso de biossimilares (adaptado^[63]).

De acordo com o gráfico apresentado, dos 8 medicamentos biológicos mais vendidos do mercado (e cujo período de direitos de exclusividade de dados expira entre 2016 e 2020), verifica-se uma redução na ordem dos 30% nos custos diários de tratamento com a introdução dos respetivos biológicos similares. Esta poupança deve-se sobretudo ao ambiente concorrencial. É ainda de salientar que estes dados são referentes aos países da UE5 (designadamente França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido) e aos EUA.

Os medicamentos que ocupam o Top 8 dizem respeito aos seguintes biológicos inovadores:

¹³ **Legenda da Figura 5:** Estimativa das potenciais poupanças decorrentes da entrada no mercado dos respectivos biossimilares de 8 biológicos de referência (cujo período de patente expirara entre 2016 e 2020) na UE5 e nos EUA.

Fonte: IMS Health, *IMS Institute for Healthcare Informatics*, jan 2016.

Humira[®] (adalimumab), Enbrel[®] (etanercept), Remicade[®] (infliximab), Lantus[®] (insulina glargina), Rituxan[®] (rituximab), Avastin[®] (bevacizumab), Herceptin[®] (trastuzumab) e Neulasta[®] (pegfilgrastim).

➤ **Gastos inerentes ao uso de medicamentos biológicos no SNS português:**

Em Portugal, de acordo com os dados tornados públicos na Conferência “*Medicamentos Biossimilares - Estado da Arte*” de 30 de junho de 2016, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed, I.P.), enunciou que os encargos com os medicamentos biológicos correspondiam, em 2015, a 34% dos gastos do SNS, correspondendo a 350 milhões de euros. A artrite reumatóide, a psoríase, e as patologias oncológicas são as principais áreas terapêuticas responsáveis por estes números.

O biossimilar com a DCI Filgrastim (Designações Comerciais: Accofil[™], Filgrastim Hexal[™], Grastofil[™], Nivestim[™], Ratigrastim[™], Tevagrastim[™] e Zarzio[™]), utilizado na terapêutica da neutropenia, é um caso de sucesso. Em 2015, correspondia a 100% da quota de mercado, conduzindo a uma diminuição dos encargos do SNS na ordem dos 77% (diminuição de 7,5 milhões de euros para um valor a rondar os 2 milhões de euros), verificando-se um aumento de 160% na sua taxa de utilização. Estes números devem-se maioritariamente ao facto de o Filgrastim ser um biossimilar com indicação para terapêuticas de curta duração.

10. Harmonização Regulamentar

No momento os biológicos similares são reconhecidos, mundialmente, como medicamentos com atributos únicos. A necessidade de aumentar o acesso a terapias biológicas de qualidade, seguras e eficazes é global.^[22] Contudo, existem diferenças significativas, ao nível internacional, na experiência relacionada com o seu desenvolvimento e uso clínico.^[64] As principais disparidades encontram-se ao nível dos parâmetros que são avaliados nacionalmente por cada EM.

Inúmeras sociedades médicas e organizações têm estabelecido declarações de posicionamento, respeitantes aos biossimilares, indicando que a harmonização entre os diversos países é emergente, conduzindo a uma maior aceitabilidade dos mesmos.^[23]

Uma das grandes controvérsias é a sua nomenclatura. Uma nomenclatura distinta para todos os biológicos, originais e biossimilares, permite assegurar que os doentes recebem o tratamento prescrito pelo médico e a adequada rastreabilidade dos efeitos adversos. Neste

âmbito existem diferentes linhas de pensamento. A OMS propõe que seja atribuída a todos os biológicos, além da DCI, uma designação única, através do uso de um código composto por quatro letras (*Biological Qualifier*).^{[28][50]} Já a grande parte dos EMs da UE defende uma estreita proximidade entre a designação do biológico original e do biossimilar, devendo estes partilhar a mesma DCI, promovendo uma maior confiança dos profissionais de saúde.^[65] Contudo, esta abordagem pode conduzir a equívocos aquando da atribuição de efeitos adversos. A EMA, estabeleceu que além da DCI deve ser reportada a designação comercial do medicamento. É ainda sugerido que o número do lote também o seja (devido às pequenas mudanças não intencionais no processo de fabrico). Ainda assim, esta abordagem não é homogénea. O facto de não existir uma concordância regulamentar neste âmbito pode conduzir a problemas na rastreabilidade e atribuição de efeitos adversos.^[28] Pois, um dos pontos-chave na monitorização efetiva da imunogenicidade e da segurança de um biossimilar, é a garantia da sua identificação inequívoca, para que este possa ser facilmente discriminado do seu biológico de referência.^[10]

Outro dos parâmetros cujas opiniões divergem é a substituição automática. Os biossimilares representam uma poupança de 15 a 30% comparativamente ao seu produto de referência, contudo a sua quota de mercado não foi, num estado inicial, elevada devido à falta de *switch* terapêutico.^[66] Tal decisão iria melhorar a adopção de biossimilares, aumentando a sua acessibilidade e diminuindo os custos inerentes ao uso da terapêutica biológica.^[22]

Além do supramencionado é notória a diferenciação no tempo de acesso aos medicamentos inovadores nos diferentes países da UE, sendo muito complexo o seu panorama de financiamento. Se se adoptar uma concordância global na legislação e no acesso dos doentes às tecnologias de saúde inovadoras, em áreas terapêuticas subdesenvolvidas, podemos ter um impacto benéfico na acessibilidade e disponibilidade de terapêuticas biológicas de qualidade para uma grande abrangência de doentes.

II. Perspectivas e Desafios futuros

A tendência global direciona-se no sentido de um grande investimento e estratégias de desenvolvimento no mercado biofarmacêutico:

- Desenvolvimento de medicamentos biológicos originais;
- Investimento em biotecnologia;
- Desenvolvimento de biofarmacêuticos de nova geração;
- Desenvolvimento de biossimilares;
- Investimento em países emergentes;
- Colaboração entre empresas.^[67]

Aproxima-se um período crucial e de extrema importância para os medicamentos biológicos, no qual inúmeros *blockbusters* irão perder o período de direitos de exclusividade. Os medicamentos biológicos representam uma grande parte dos medicamentos recentemente aprovados e antecipa-se que este valor cresça progressivamente, atingindo os 70% (em 2025) da quota de todos os medicamentos aprovados pelas Autoridades Regulamentares.^[6] Verificando-se, sobretudo, uma expansão substancial ao nível dos anticorpos monoclonais.

O avanço biotecnológico torna os biossimilares possíveis e a pressão nos orçamentos destinados à saúde torna-os desejáveis.^[2] Contudo, existem algumas barreiras que dificultam o acesso ao mercado destes medicamentos.

Um dos grandes desafios futuros é a harmonização regulamentar, ao nível dos parâmetros que ainda não estão bem definidos, são controversos e/ou específicos de cada EM.^[4] É fundamental uma maior conformidade regulamentar: a AIM e o plano de farmacovigilância pós-AIM são tratados a nível centralizado pela EMA enquanto que as decisões ao nível da *intercambialidade*, *switching* e substituição automática são tratados pelas AC Nacionais de cada EM, conduzindo a atrasos e a disparidades na prática clínica.^[3]

Em adição, o enquadramento regulamentar, os critérios de aceitabilidade por parte dos prescritores, as políticas de preço e comparticipação, determinarão o nível real da poupança inerente ao uso de biossimilares.^[61]

12. Considerações Finais

A introdução dos biológicos similares na prática clínica revolucionou o tratamento de inúmeras doenças, como as doenças auto-imunes e as patologias oncológicas. Sendo as principais forças desencadeadoras para o seu desenvolvimento o aumento da acessibilidade às terapias biológicas, o aumento do leque terapêutico e a diminuição do custo médio dos encargos dos SNS.

A Agência Europeia do Medicamento assumiu a liderança global no estabelecimento de vias regulamentares rigorosas e específicas para estes medicamentos. Com a evolução do conceito de biossimilaridade, com o avanço tecnológico e científico e com a progressão da experiência em contexto real, as diretrizes da EMA têm sido revistas, adequadas e aperfeiçoadas em conformidade.

A credibilidade da base científica, na qual assenta o conceito de um biossimilar, e a qualidade da regulamentação europeia na tomada de decisão, são demonstradas pela aprovação bem sucedida e pelo uso clínico de 35 medicamentos biossimilares desde 2006.

Não obstante, o seu sucesso futuro e o seu destaque ao nível da terapêutica biológica dependem sobretudo do padrão de prescrição e para tal é crucial uma maior abrangência dos conhecimentos dos prescritores, profissionais de saúde e dos utentes, permitindo que estes medicamentos conquistem o seu lugar no mercado farmacêutico. Uma educação e discussão contínuas, em associação com os dados científicos e a experiência clínica em circunstâncias reais serão críticos para a obtenção de uma ampla aceitação dos medicamentos biossimilares. Considero que o mercado dos biossimilares irá crescer ainda mais daqui em diante, com a queda de patente de inúmeros *blockbusters*, com o aumento do investimento de indústrias de biológicos inovadores em biossimilares, com o reconhecimento do seu valor e o aumento da sua aceitabilidade. No entanto, este crescimento terá mais impacto ao nível dos doentes recém-diagnosticados.

Em suma, é imprescindível um consenso global e soluções nacionais: necessidade de uma maior harmonização entre as agências regulamentares internacionais, promovendo uma legislação robusta e um envolvimento de todas as partes implicadas na promoção de um mercado competitivo. Desde as entidades reguladoras, passando pelos fabricantes, financiadores, instituições de saúde, comunidade médica, farmacêuticos até às associações de doentes e aos próprios doentes, garantindo a máxima partilha de informação e transparência. Só desta forma será melhorado o acesso dos doentes a estas terapias biológicas.

13. Referências Bibliográficas

- [1] ARAÚJO, F. , GONÇALVES, J. , FONSECA, J. - Pharmacoconomics of Biosimilars: What Is There to Gain from Them? **Current Rheumatology Reports**. (2016).
- [2] MOORKENS, E. , JONKER-EXLER, C. , HUYS, I. , DECLERCK, P. , SIMOENS, S. , VULTO, A. - Overcoming Barriers to the Market Access of Biosimilars in the European Union: The Case of Biosimilar Monoclonal Antibodies. **Frontiers in Pharmacology**. June (2016) 1–9.
- [3] KURKI, P. , EKMAN, N. - Biosimilar regulation in the EU. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 8:5, 649–659 (2015).
- [4] OLIVEIRA, R. , AIRES, T. - Biossimilares: Velhas Questões, Novos Desafios. **Gazeta Médica**. Julho/Setembro (2016) 106–111.
- [5] DECLERCK, P. , DANESI, P. , PETERSEL, D. , IRA, J. - The Language of Biosimilars: Clarification , Definitions , and Regulatory Aspects. **Drugs**. 77:6 (2017) 671–677.
- [6] KARALIS, V. - From Bioequivalence to Biosimilarity: The Rise of a Novel Regulatory Framework (2015).
- [7] TSIFTSOGLU, A. , RUIZ, S. , SCHNEIDER, C. - Development and Regulation of Biosimilars: Current Status and Future Challenges. **BioDrugs**. (2013).
- [8] NABHAN, C. , PARSAD, S. , MATO, A. , FEINBERG, B. - Biosimilars in Oncology in the United States. **JAMA Oncology** (2017) 1–7.
- [9] SCHELLEKENS, H. , SOMOLEN, J. , DICATO, M. , RIFKIN, R.- Safety and efficacy of biosimilars in oncology. **THE LANCET Oncology** 17. November (2016) 502–509.
- [10] MÜLLER, R. , RENNER, C. , GABAY, C. , CASSATA, G. , LOHRI, A. , HASLER, P.- The advent of biosimilars: challenges and risks. **Swiss Medical Weekly**. July (2014) 1–9.
- [11] RATHORE, N. , RAJAN, R. - Current Perspectives on Stability of Protein Drug Products during Formulation , Fill and Finish Operations. **Biotechnology Progress**. 24:3 (2008) 504–514.
- [12] **Regulamento (CE) N°.726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho** - [Em linha] [Consult. 25 jul. 2017]. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/legal->

content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=PT>

[13] SARANTOS, K. , CLEO, K. - Analysis of the landscape of biologically-derived pharmaceuticals in Europe: Dominant production systems , molecule types on the rise and approval trends. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. 48:3 (2013) 428–441.

[14] WONG, A. , RUMORE, M. , CHAN, A. - Biosimilars in the United States: Emerging Issues in Litigation. **BioDrugs**. (2017).

[15] KHRAISHI, M. , STEAD, D. , LUKAS, M. , SCOTTE, F. , SCHMID, H.- Biosimilars: A Multidisciplinary Perspective. **Clinical Therapeutics**. 38:5 (2016) 1238–1249.

[16] SCHIESTL, M. , STANGLER, T. , TORELLA, C. , CEPELJNIK, T. , TOLL, H. , GRAU, R. - Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. **Nature Biotechnology**. 29:4 (2011) 3–5.

[17] EMA - **Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 11 mar. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf

[18] SCHIESTL, M. , ZABRANSKY, M. , SÖRGE, F. - Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways (2017) 1509–1515.

[19] LUCIANI, F. , GALLUZZO, S. , GAGGIOLI, A. , KRUSE, N. , VENNEUGUES, P. , SCHNEIDER, C. , PINI, C. , MELCHIORRI, D. - Implementing quality by design for biotech products: Are regulators on track? June (2015) 451–455.

[20] HEINEMANN, L. , KHATAMI, H. , MCKINNON, R. , HOME, P.- An Overview of Current Regulatory Requirements for Approval of Biosimilar Insulins. **DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS**. 17:7 (2015).

[21] ZUÑIGA, L. , CALVO, B. - Biosimilars approval process. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. 56:3 (2010) 374–377.

[22] MCCAMISH, M. , WOOLLETT, G.. - Worldwide experience with biosimilar development. **Landes Bioscience**. April (2011) 209–217.

[23] BLANDIZZI, C. , MERONI, P. , LAPADULA, G. - Comparing Originator Biologics and Biosimilars: A Review of the Relevant Issues. **Clinical Therapeutics**. (2017) 1–14.

- [24] SIMOENS, S. , JACOBS, I. , POPOVIAN, R. , ISAKOV, L. , SHANE, L.- Assessing the Value of Biosimilars: A Review of the Role of Budget Impact Analysis. **Pharmacoeconomics**. (2017).
- [25] SIMOENS, S. , VERBEKEN, G. , HUYS, I. - Biosimilars and market access: a question of comparability and costs? *Targ Oncol* (2012).
- [26] DOWLAT, H. , KUHLMANN, M. , KHATAMI, H. - Interchangeability among reference insulin analogues and their biosimilars: regulatory framework , study design and clinical. **Diabetes, Obesity and Metabolism** (2016) 1–10.
- [27] MINGHETTI, P. , ROCCO, P. , CILURZO, F. , VECCHIO, L. , LOCATELLI, F. - The regulatory framework of biosimilars in the European Union. **Drug Discovery Today**. 17:1–2 (2012) 63–70.
- [28] MYSLER, E. , PINEDA, C. , HORIUCHI, T. , SINGH, E. , MAHGOUB, E. , COINDREAU, J. , JACOBS, I. - Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. **Rheumatology International**. 36:5 (2016) 613–625.
- [29] **Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho** - [Em linha] [Consult. 25 jul. 2017]. Disponível em <http://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>
- [30] MINGHETTI, P. , ROCCO, P. , VECCHIO, L. , LOCATELLI, F. - Biosimilars and Regulatory Authorities. **Nephron Clinical Practice** (2011) 1–7.
- [31] KRESSE, G. - Biosimilars - Science , status , and strategic perspective. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. 72:3 (2009) 479–486.
- [32] EMA - **EU Biosimilar regulatory framework – Non-Clinical and Clinical Aspects** [Em linha] [Consult. 11 jun. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107831.pdf
- [33] EMA - **Multidisciplinary: Biosimilars** [Em linha] [Consult. 30 abr. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp#Overarching_biosimilar_guidelines

[34] EMA - **Guideline on Similar Biological Medicinal Products** [Em linha] [Consult. 28 fev. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf>

[35] EMA - **Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality issues** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 12 jul. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf>

[36] EMA - **Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Non-clinical and Clinical issues** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 12 jul. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf>

[37] EMA - **Guideline On Good Pharmacovigilance Practices** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 16 jul. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf>

[38] EMA - **Guideline On Non-clinical and Clinical Development Of Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins** [Em linha], atual. 2010. [Consult. 14 jul. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089474.pdf>

[39] EMA - **Guideline On Non-Clinical And Clinical Development Of Similar Biologic Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight-Heparins** [Em linha], atual. 2009. [Consult. 14 jul. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/11/WC500217126.pdf>

[40] EMA - **Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Interferon Beta** [Em linha], atual. 2013. [Consult. 14 jul. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139622.pdf>

[41] EMA - **Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies** [Em linha], atual. 2012. [Consult. 14 jul. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf>

- [42] EMA - **Guidance On Similar Medicinal Products Containing Somatropin** [Em linha], atual. 2006. [Consult. 14 jul. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003956.pdf>
- [43] EMA - **Guideline On Non-Clinical and Clinical Development Of Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Human Insulin and Insulin Analogues** [Em linha], atual. 2015. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf>
- [44] EMA - **Guidance on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor** [Em linha], atual. 2006. [Consult. 14 jul. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003955.pdf>
- [45] EMA - **Guideline on Non-Clinical and Clinical Development of Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone** [Em linha], atual. 2013. [Consult. 14 jul. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139624.pdf>
- [46] KNEZEVIC, I. , GRIFFITHS, E. - Biosimilars - Global issues , national solutions. **Biologicals** 39 (2011) 252–255.
- [47] SCHELLEKENS, H. , MOORS, E. - Clinical comparability and European biosimilar regulations. **Nature Biotechnology**. 28:1 (2010) 28–31.
- [48] DE RIDDER, L. , WINTER, H. - New Kids in the Neighborhood: Biosimilars. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition** (2017).
- [49] GOMOLLÓN, F. - Biosimilars: Are They Bioequivalent? **Digestive Diseases**. 32:suppl 1 (2014) 82–87.
- [50] MACDONALD, J. , HARTMAN, H. , JACOBS, I.- Regulatory considerations in oncologic biosimilar drug development. August (2015) 653–661.
- [51] PORTELA, M. , SINOVAS, C. , ALMEIDA, F. , LEITE, R. , CALDAS, A. - Biologicals and Biosimilars: safety issues in Europe. **Expert Opinion on Biological Therapy**. 0:0 (2017) 1–7.
- [52] LEE, H. - Is Extrapolation of the Safety and Efficacy Data in One Indication to Another

Appropriate for Biosimilars? **The AAPS Journal**. 16:1 (2014) 22–26.

[53] TESSER, J. , FURST, D. , JACOBS, I. - Biosimilars and the extrapolation of indications for inflammatory conditions. **Dove Press journal** (2017) 5–11.

[54] INFARMED, I. P. - **Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 20 jul. 2017]. Disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/1_Orientações_CNFT_Completa_Final.pdf/bd4475fc-147b-4254-a546-03b8cd63efff>

[55] EMA - **European public assessment reports** [Em linha] [Consult. 31 ago. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=W00b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit>

[56] EMA - **European public assessment reports** [Em linha] [Consult. 31 ago. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=W00b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Withdrawn&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit>.

[57] GaBi - **Biosimilars approved in Europe** [Em linha] [Consult. 24 jul. 2017]. Disponível em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>>

[58] EMA - **Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 17 jul. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/07/WC500230936.pdf>

[59] BOCCIA, R. , JACOBS, I. , POPOVIAN, R. , LOPES , G. - Can biosimilars help achieve the goals of US health care reform? **Dove Press journal** (2017) 197–205.

[60] DEIANA, S. , GABBANI T., ANNESE, V. - Biosimilars in inflammatory bowel disease: A review of post-marketing experience. **World Journal of Gastroenterology**. 23:2 (2017) 197–203.

[61] HAUSTEIN, R. , MILLAS, C. , HÖER, A. , HÄUSSLER, B. - Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. **Generics and Biosimilars Initiative Journal**.1:3 (2012) 120–126.

[62] FARFAN-PORTET M. , GERKENS, S. , LEPAGE-NEFKENS I. , VINCK, I., HULSTAERT, F. - Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? **The European Journal of Health Economics** (2014) 15: 223–228.

[63] INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS (IMS) - **Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines** [Em linha] [Consult. 20 mai. 2017]. Disponível em [http://www.imshealth.com/files/web/IMSHInstitute/Healthcare Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf](http://www.imshealth.com/files/web/IMSHInstitute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf)>

[64] ROMPAS, S. , GOSS, T. , AMANUEL, S. , COUTINHO, V. , LAI, Z. , ANTONINI, P. , MURPHY, M. - Demonstrating Value for Biosimilars: A Conceptual Framework. **American Health & Drug Benefits**. 8:3 May (2015) 129–139.

[65] GaBi- **EU majority says same INNs for biosimilars** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 9 jul. 2017]. Disponível em <http://gabi-journal.net/news/eu-majority-says-same-inns-for-biosimilars>>

[66] BLACKSTONE, E. , FUHR, J. - Innovation and Competition: Will Biosimilars Succeed? **Biotechnology Healthcare** (2012) 2010–2013.

[67] MOORKENS, E. , MEUWISSEN, N. , HUUS, I. , DECLERCK, P. , VULTO, A. , SIMOENS, S. - The Market of Biopharmaceutical Medicines: A Snapshot of a Diverse Industrial Landscape. **Frontiers in Pharmacology** 8. June (2017).

Imagem da Capa: [Em linha] [Consult. 1 ago. 2017]. Disponível em <https://alpha.wallhaven.cc/wallpaper/8572>>

14. Anexos

Anexo I: Artigo 6º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001.^[29]

2. Member States may temporarily authorise the distribution of an unauthorised medicinal product in response to the suspected or confirmed spread of pathogenic agents, toxins, chemical agents or nuclear radiation any of which could cause harm.

3. Without prejudice to paragraph 1, Member States shall lay down provisions in order to ensure that marketing authorisation holders, manufacturers and health professionals are not subject to civil or administrative liability for any consequences resulting from the use of a medicinal product otherwise than for the authorised indications or from the use of an unauthorised medicinal product, when such use is recommended or required by a competent authority in response to the suspected or confirmed spread of pathogenic agents, toxins, chemical agents or nuclear radiation any of which could cause harm. Such provisions shall apply whether or not national or Community authorisation has been granted.

4. Liability for defective products, as provided for by Council Directive 85/374/EEC of 25 July 1985 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States, concerning liability for defective products²⁷, shall not be affected by paragraph 3.

TITLE III

PLACING ON THE MARKET

CHAPTER I

Marketing authorisation

Article 6

1. No medicinal product may be placed on the market of a Member State unless a marketing authorization has been issued by the competent authorities of that Member State in accordance

²⁷ OJ L 210, 7.8.1985, p. 29. Directive as last amended by Directive 1999/34/EC of the European Parliament and of the Council (OJ L 141, 4.6.1999, p. 20).

with this Directive or an authorization has been granted in accordance with Regulation (EEC) No 2309/93.

When a medicinal product has been granted an initial marketing authorisation in accordance with the first subparagraph, any additional strengths, pharmaceutical forms, administration routes, presentations, as well as any variations and extensions shall also be granted an authorisation in accordance with the first subparagraph or be included in the initial marketing authorisation. All these marketing authorisations shall be considered as belonging to the same global marketing authorisation, in particular for the purpose of the application of Article 10(1).

1a. The marketing authorisation holder shall be responsible for marketing the medicinal product. The designation of a representative shall not relieve the marketing authorisation holder of his legal responsibility.

2. The authorisation referred to in paragraph 1 shall also be required for radionuclide generators, kits, radionuclide precursor radiopharmaceuticals and industrially prepared radiopharmaceuticals.

Article 7

A marketing authorization shall not be required for a radiopharmaceutical prepared at the time of use by a person or by an establishment authorized, according to national legislation, to use such medicinal products in an approved health care establishment exclusively from authorized radionuclide generators, kits or radionuclide precursors in accordance with the manufacturer's instructions.

Article 8

1. In order to obtain an authorization to place a medicinal product on the market regardless of the procedure established by Regulation (EEC) No 2309/93, an application shall be made to the competent authority of the Member State concerned.

Anexo 2: Medicamentos biossimilares aprovados pela EMA.¹⁴ (adaptado^[55])

Designação Comercial	DCI	Data AIM	Monitorização adicional	Área Terapêutica
Abasaglar	Insulina glargina	09/09/2014	▼	Diabetes Mellitus
Abseamed	Epoetina alfa	28/08/2007		Anemia (Falência Renal Crónica)
Accofil	Filgrastim	18/09/2014	▼	Neutropenia
Amgevita	Adalimumab	22/03/2017	▼	Artrite Reumatóide, Juvenil e Psoriática; Doença de Chron; Psoríase; Colite ulcerosa; Espondilite Anquilosante
Bemfola	Folitropina alfa	27/03/2014	▼	Anovulação (F); Espermatogénese (M)
Benepali	Etanercept	14/01/2016	▼	Artrite Reumatóide e Psoriática
Binocrit	Epoetina alfa	28/08/2007		Anemia (Falência Renal Crónica)
Blitzima	Rituximab	13/07/2017		Leucemia; Linfoma Não-Hodgkin;
Epoetin Alfa Hexal	Epoetina alfa	28/08/2007		Anemia (Falência Renal Crónica)
Erelzi	Etanercept	23/06/2017	▼	Artrite Reumatóide, Juvenil e Psoriática; Espondilite Anquilosante
Filgrastim Hexal	Filgrastim	06/02/2009		Neutropenia, Cancro, Transplante de células hematopoiéticas
Flixabi	Infliximab	26/05/2016	▼	Artrite Reumatóide, Psoríase, Doença de Chron
Grastofil	Filgrastim	18/10/2013	▼	Neutropenia
Imraldi	Adalimumab	24/08/2017	▼	Artrite Reumatóide; Psoríase; Doença de Chron; Espondilite anquilosante
Inflectra	Infliximab	10/09/2013	▼	Artrite Reumatóide, e Psoriática; Psoríase; Doença de Chron; Espondilite anquilosante
Inhixa	Enoxaparina Sódio	15/09/2016	▼	Profilaxia Trombose Venosa Profunda
Lusduna	Insulina glargina	04/01/2017	▼	Diabetes Mellitus
Movymia	Teriparatida	11/01/2017		Osteoporose
Nivestim	Filgrastim	08/06/2010		Neutropenia, Cancro
Omnitrope	Somatropina	12/04/2006		Deficiência Hormona de Crescimento
Ovaleap	Folitropina alfa	27/09/2013	▼	Anovulação (F); Espermatogénese (M)
Ratiograstim	Filgrastim	15/09/2008		Neutropenia, Cancro
Remsima	Infliximab	10/09/2013	▼	Artrite Reumatóide
Retacrit	Epoetina zeta	18/12/2007		Neutropenia
Ritemvia	Rituximab	13/07/2017		Linfoma Não-Hodgkin; Granulomatose de Wegener; Poliangite microscópica
Rituzena	Rituximab	13/07/2017	▼	Leucemia; Linfoma Não-Hodgkin; Granulomatose de Wegener; Poliangite microscópica
Rixathon	Rituximab	15/06/2017	▼	Leucemia; Linfoma Não-Hodgkin; Granulomatose de Wegener; Poliangite microscópica; Artrite
Riximyo	Rituximab	15/06/2017	▼	Linfoma Não-Hodgkin; Granulomatose de Wegener; Poliangite microscópica; Artrite Reumatóide
Silapo	Epoetina zeta	18/12/2007		Anemia; Transfusão de sangue autólogo; Cancro
Solymbic	Adalimumab	22/03/2017		Artrite Reumatóide; Psoríase; Doença de Chron; Espondilite anquilosante
Terrosa	Teriparatida	04/01/2017	▼	Osteoporose
Tevagrastim	Filgrastim	15/09/2008		Neutropenia, Cancro
Throrinane	Enoxaparina de Sódio	15/09/2016		Tromboembolismo venoso
Truxima	Rituximab	17/02/2017		Leucemia, Linfoma Não-Hodgkin, Granulomatose de Wegener, Poliangite microscópica
Zarzio	Filgrastim	06/02/2009		Cancro, Transplante de células hepatopoiéticas, Neutropenia

¹⁴ Medicamentos biossimilares autorizados na UE por Procedimento Centralizado (até ao período de 31 de agosto de 2017). Os biossimilares que apresentam a simbologia de um triângulo invertido requerem monitorização adicional (pós-AIM), com submissão de Relatórios Periódicos de Segurança (PSUR).

Anexo 3: Medicamentos biossimilares retirados/recusados.¹⁵ (adaptado^[56])

Designação Comercial	DCI		Data	Área Terapêutica	Status
Alpheon	Interferão α recombinante	humano	05/09/2006	Hepatite C crónica	Recusado
Biograstim	Filgrastim		15/09/2008	Cancro, Neutropenia, Transplante de células estaminais hematopoiéticas	Retirado
Filgrastim Ratiopharm	Filgrastim		15/09/2008	Cancro, Neutropenia, Transplante de células estaminais hematopoiéticas	Retirado
Solumarv	Insulina Humana		19/11/2015	<i>Diabetes mellitus</i>	Recusado
Valtropin	Somatropina		24/04/2006	Síndrome de Turner	Retirado

¹⁵ Medicamentos biossimilares cuja AIM foi recusada pela EMA ou retirada pelo requerente (TAIM) após a sua aprovação (até ao período de 31 de agosto de 2017).